

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

PANCREATITE HEREDITAIRE

Centre de référence pour les maladies rares du pancréas
CRMR PaRaDis, Pancreatic Rare Diseases

Filière nationale des maladies rares abdomino-thoraciques - FIMATHO



PaRaDis
Pancreatic Rare Diseases
Centre de référence des maladies rares



FIMATHO
Filière des maladies rares abdomino-thoraciques

centre de référence

maladies rares

filière de santé

maladies rares

Décembre 2020

Table des matières

1.	LISTE DES ABREVIATIONS	4
2.	SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT	5
3.	INTRODUCTION	7
4.	OBJECTIF DU PNDS	7
5.	METHODE D'ELABORATION	8
6.	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	8
6.1	Objectifs principaux	8
6.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	8
6.3	Éléments faisant suspecter le diagnostic	8
6.4	Tests moléculaires	9
6.4.1	Intérêt de réaliser un test moléculaire chez un patient suspect de PH	9
6.4.2	A qui prescrire une analyse génétique	9
6.4.3	Recommandations générales pour la prescription d'un test génétique	9
6.4.4	Quels gènes analyser	10
6.4.5	Annonce du diagnostic, conseil génétique et information du patient au moment du diagnostic (rendu de résultats) pour le patient et les apparentés	10
7.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE (MEDICALE ET PARAMEDICALE)	11
7.1	Objectifs principaux	11
7.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	11
7.3	Traitement de la douleur	11
7.3.1	Traitement médical de la douleur intra-pancréatique	12
7.3.2	Traitement endoscopique de la douleur	13
7.3.3	Traitement chirurgical de la douleur	13
7.4	Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine	13
7.5	Traitement de l'insuffisance pancréatique endocrine	14
7.6	Adaptation du mode de vie, régime alimentaire	14
7.7	Prise en charge psychologique et sociale	14
7.8	Recours aux associations de patients	14
8.	SUIVI DES PANCREATITES HEREDITAIRES	14
8.1	Objectifs principaux	14

8.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	15
8.3	Suivi	15
8.4	Dépistage de l'Insuffisance pancréatique exocrine	15
8.5	Dépistage du diabète	15
8.6	Dénutrition	16
8.7	Dépistage de l'ostéoporose	16
8.8	Dépistage de la Cholestase	16
8.9	Evaluation de la Qualité de vie	16
8.10	Imagerie	16
8.11	Risque de cancer du pancréas et dépistage	16
9.	SITUATIONS PARTICULIERES : PANCREATITE HEREDITAIRE ET GROSSESSE ; DIAGNOSTIC PRENATAL ET PREIMPLANTATOIRE	17
9.1	Objectifs principaux	17
9.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
9.3	Pancréatite héréditaire et grossesse	17
9.4	Diagnostic prénatal et préimplantatoire	18
10.	REFERENCES	43
	Annexe 1 Liste des Participants	20
	Annexe 2 Planning de rédaction et relecture du PNDS.....	21
	Annexe 3 Coordonnées du centre de référence des maladies du pancréas - PaRaDis	22
	Annexe 4 Carte d'urgence	23
	Annexe 5 Livret de l'association de patients pour les pancréatites chroniques héréditaires – APCH ..	24

1. Liste des Abréviations

AMP	Assistance médicale à la procréation
APCH	Association de patients pour les pancréatites héréditaires
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DPI	Diagnostic préimplantatoire
FIMATHO	Filière nationale des maladies rares abdomino-thoraciques
HAS	Haute autorité de santé
IMC	Indice de Masse Corporelle
IPE	Insuffisance pancréatique exocrine
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NGS	Séquençage nouvelle génération
PaRaDis	Pancreatic Rare Diseases
PC	Pancréatite chronique
PH	Pancréatite héréditaire
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
TDM pancréatique	Tomodensitométrie pancréatique

2. Synthèse destinée au médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site www.has-sante.fr

Pancréatite héréditaire

La pancréatite héréditaire (PH) est une maladie génétique de transmission autosomique dominante (risque de transmission de 50%) liée à une mutation du gène PRSS1 codant pour le trypsinogène cationique. Sa pénétrance est élevée, de 80 à 93% selon les études, signifiant que presque toutes les personnes porteuses seront symptomatiques.

Le diagnostic de PH repose sur un critère génétique - la mise en évidence sur un prélèvement sanguin consenti d'une mutation du gène PRSS1 ou sur un critère généalogique - la présence d'une pancréatite chronique chez au moins 2 apparentés au premier degré ou au moins 3 apparentés au second degré, en l'absence d'autres facteurs identifiés de prédisposition (notamment la consommation chronique et importante d'alcool).

La PH est une cause très rare de pancréatite chronique (< 1%). Sa prévalence en France est estimée à 0,3/100.000.

Signes cliniques

Les premiers symptômes apparaissent précocement, avec un âge médian (pancréatite aiguë) de 10 ans. Les signes cliniques sont des pancréatites à répétition, des douleurs chroniques, une insuffisance pancréatique exocrine (stéatorrhée) et endocrine (diabète). Ces symptômes peuvent être à l'origine de dénutrition, de carences vitaminiques, d'ostéoporose, de retard staturo-pondéral chez l'enfant, de dépendance aux opiacés, de retard scolaire et de désinsertion sociale et professionnelle.

La maladie est associée à un risque élevé d'adénocarcinome pancréatique à partir de 50 ans avec un risque cumulé de 50% au-delà de 70 ans.

Prise en charge diagnostique/ Réalisation test génétique

Un dépistage génétique peut être prescrit si le sujet :

- présente une pancréatite chronique idiopathique. Il est donc nécessaire d'avoir exclu les causes les plus fréquentes de pancréatite chronique (alcoolisme chronique) et les plus rares grâce à un bilan biologique (triglycéridémie, calcémie) et des examens morphologiques adaptés. Les examens morphologiques, soit une TDM pancréatique et/ou une IRM avec Wirsung-IRM, permettent de poser le diagnostic de pancréatite chronique ; il n'existe cependant pas d'aspect typique associé aux pancréatites génétiques. Cette imagerie permet d'éviter les erreurs diagnostiques (anomalie anatomique, présence d'une tumeur)
- a présenté au moins deux épisodes de pancréatite aiguë sans aucune cause connue
- a des antécédents familiaux de pancréatite chronique idiopathique au premier et/ou au deuxième degré.

Le sujet doit avoir donné son consentement éclairé et écrit avant la réalisation du test.

Le conseil génétique doit être délivré par un praticien formé au conseil génétique ou un conseiller en génétique.

Prise en charge thérapeutique (médicale et paramédicale)

En dehors du dépistage du cancer du pancréas, la prise en charge des malades ayant une PH n'est pas spécifique. Elle est similaire à la prise en charge de toute pancréatite, quelle que soit la cause. Aucun traitement, notamment aucune thérapie génique, n'a fait la preuve à ce jour, de son efficacité pour prévenir les poussées de pancréatite aiguë. La prise en charge dans un centre expert est recommandée.

Les traitements doivent être multidisciplinaires, prenant en considération tous les symptômes.

Ils sont avant tout symptomatiques et liés aux complications de la pancréatite: traitement des poussées aiguës, des pseudokystes, des sténoses de la voie biliaire, de la douleur (médical, endoscopique, chirurgical), de l'insuffisance pancréatique exocrine (traitement substitutif par extraits pancréatiques), du diabète, conseils diététiques (alimentation équilibrée). Les agents toxiques sont à proscrire. L'arrêt du tabac est essentiel pour ralentir l'évolutivité de la maladie et diminuer le risque d'adénocarcinome pancréatique. La consommation d'alcool doit être réduite au maximum. Les dimensions sociales et psychologiques doivent toujours être appréhendées.

Information

La prise en charge thérapeutique doit s'associer à une information des patients et parents, au mieux dans un centre expert.

L'information doit porter sur :

- Le conseil génétique pour le patient et ses apparentés
- L'histoire naturelle de la maladie et ses éventuelles complications
- Les traitements et conseils hygiéno-diététiques
- La possibilité d'une prise en charge psychologique et de bénéficier de l'aide des services sociaux
- Les modalités de suivi et de dépistage des complications
- L'accompagnement tout au long de la vie prenant en compte la transition enfant- **adolescent**-adulte
- L'existence du centre de référence PaRaDis
- L'existence des associations de patients (APCH)

Suivi

Le suivi doit être effectué dans un centre expert et repose sur la recherche de complications inhérentes à la pancréatite chronique. Il est recommandé un suivi régulier, annuel, dans le but d'évaluer la qualité de vie des patients, de dépister des douleurs chroniques, une dénutrition (dosages pré-albumine et albumine), une insuffisance pancréatique exocrine (dosage de l'élastase fécale) ou endocrine (glycémie à jeun), une cholestase (gammaGT, phosphatases alcalines). Une ostéoporose doit être cherchée et prévenue. Un dépistage annuel de l'adénocarcinome pancréatique est recommandé à partir de l'âge de 40 ans.

La transition entre la prise en charge pédiatrique et la prise en charge à l'âge adulte doit être organisée avec un regard particulier sur la tranche d'âge adolescente, en raison de la transmission génétique.

Contacts et liens utiles

Ce PNDS est disponible sur le site Internet de la HAS : <http://www.has-sante.fr>

- Centre de référence des maladies rares du pancréas (PaRaDis-Pancreatic Rare Diseases)
Hôpital BEAUJON, APHP, Clichy.

(Composition du centre PaRaDis, voir Annexe 3)

Site internet : <https://www.maladie-pancreas.fr/>

- Filière des maladies rares abdomino-thoraciques FIMATHO
Site internet : <http://www.fimatho.fr>
- ORPHANET- Maladies rares et des médicaments orphelins
Site internet : <https://www.orpha.net>
Référence pancréatite chronique héréditaire : ORPHA676
- Association de patients pour les pancréatites héréditaires, APCH
Présidente, Madame Nadine MESLET
Site internet : www.association-apch.org

3. Introduction

La pancréatite héréditaire (PH), décrite pour la première fois par Comfort et Steinberg en 1952 (1), est une maladie génétique de transmission autosomique dominante (risque de transmission de 50%) majoritairement liée à une mutation du gène PRSS1 codant pour le trypsinogène cationique. Sa pénétrance est élevée, de 80 à 93% selon les études, signifiant que presque toutes les personnes porteuses seront symptomatiques (2-4).

Le diagnostic de PH repose sur un **critère génétique** - la mise en évidence sur un prélèvement sanguin consenti (séquençage direct de l'ADN) d'une mutation du gène PRSS1 **ou** sur un **critère généalogique** - la présence d'une pancréatite chronique chez au moins 2 apparentés au premier degré ou au moins 3 apparentés au second degré, en l'absence d'autres facteurs de prédisposition identifiés (notamment la consommation chronique d'alcool) (2).

Le gène PRSS1, identifié en 1996, est situé sur le bras long du chromosome 7 (4-6). Une mutation du gène est identifiée dans 68 à 81% des cas de PH (2,3). Une trentaine de mutations différentes ont été identifiées depuis, les plus fréquentes étant R122H (54-84%) et N29I (11-21%) (3,7). Elles sont à l'origine d'un gain de fonction avec une activation enzymatique lysosomiale prématurée ; elles entraînent ainsi une auto-activation de la trypsine intra-pancréatique (8). Des anomalies d'autres gènes impliqués dans la physiologie pancréatique, de transmission autosomique récessive, ont été rapportées ces dernières années (SPINK 1, CFTR, CTSC, CPA1, CaSR...). Leur imputabilité au cours de la PH est débattue et la présence d'un critère généalogique est indispensable. Elles sont plus souvent considérées comme des facteurs de susceptibilité de pancréatite chronique.

La PH est une cause très rare de pancréatite chronique (< 1%). Sa prévalence en France, probablement sous-évaluée, est estimée à 0,3/100.000 personnes (soit environ 300 patients) (2,3). Son histoire naturelle la distingue des autres causes de pancréatite notamment alcoolique. Elle se manifeste plus précocement, avec un âge médian des premiers symptômes (pancréatite aiguë) de 10 ans (IC95% : 1-73), et une confirmation diagnostique à 19 ans (IC 95% : 1-80). Elle évolue plus fréquemment vers l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine avec un risque cumulé respectivement de 37,2% et 47,6% à 50 ans, et est associée à un risque élevé d'adénocarcinome pancréatique à partir de 50 ans avec un risque cumulé de 50% à 70 ans (2-4).

Les symptômes sont des pancréatites aiguës à répétition, des douleurs chroniques, des pseudokystes, une compression de la voie biliaire principale, une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine et parfois un adénocarcinome du pancréas. Ces symptômes peuvent être à l'origine de dénutrition, de carences vitaminiques, d'ostéoporose, de retard staturo-pondéral chez l'enfant, de dépendance aux opiacés, de retard scolaire et de désinsertion sociale et professionnelle. Un suivi multidisciplinaire est essentiel tout au long de la vie.

4. Objectif du PNDS

Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est dédié aux professionnels de santé afin d'explicitier la prise en charge et le parcours de soins d'un patient porteur d'une PH, quelle que soit sa sévérité, de la naissance jusqu'à l'âge adulte.

Ce PNDS a pour objectif d'homogénéiser la prise en charge initiale et le suivi pédiatrique, la transition du suivi à l'âge adulte et le suivi à l'âge adulte, afin d'améliorer la santé et la qualité de vie des patients et de leur entourage. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le(s) médecin(s) spécialiste(s), notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Ce protocole reflète la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'une PH. Cependant, ce PNDS ne peut pas envisager tous les cas spécifiques, ni toutes les comorbidités, particularités thérapeutiques, ou tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut non plus revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du (des) médecin(s) vis-à-vis de son patient.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (guide méthodologique (HAS) disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

5. Méthode d'élaboration

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare » publiée par la Haute autorité de santé (HAS).

Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail multidisciplinaire (Annexe 1) coordonné par la filière de santé maladie rare FIMATHO (Filière des Maladies Rares Abdomino-Thoraciques), en lien avec le centre de référence des maladies rares du pancréas (PaRaDis – Pancreatic Rare Diseases), prenant ainsi en compte les spécificités de l'organisation du parcours de soins en France.

Le coordonnateur du PNDS a fixé les objectifs, élaboré un calendrier de rédaction (Annexe 2). Deux groupes de travail indépendants ont été définis : un groupe de rédacteurs et un groupe de relecteurs multidisciplinaire (Annexe 1). Le PNDS a été élaboré en 2 temps : un travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué de rédacteurs selon le domaine d'expertise de chacun, puis un travail de validation par un groupe d'experts relecteurs.

6. Démarche diagnostique

6.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic de PH ;
- Informer rapidement le patient et les parents (si patient mineur) des différentes étapes de la prise en charge initiale et du parcours de soins;
- Prendre en charge sur le plan psychologique, le patient (mineur ou majeur) et sa famille ;
- Repérer, et prévenir une dénutrition, des complications liées à l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine
- Repérer, et prévenir des troubles liés à une dépendance aux antalgiques opiacés ou apparentés
- Prévenir la consommation d'alcool et de tabac et obtenir un sevrage tabagique ou alcoolique
- Organiser le suivi des patients tout au long de la vie ;
- Limiter l'exposition aux irradiations ionisantes liée aux scanographies répétées

6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale du patient atteint de PH est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par les professionnels suivants :

- Gastroentérologue ;
- Pédiatre gastro-entérologue pour les patients mineurs ;
- Médecin scolaire le cas échéant ;
- Chirurgien digestif ;
- Radiologue ;
- Généticien ;
- Algologue ;
- Addictologue ;
- Psychologue ;
- Diététicien ;
- Assistante sociale.

6.3 Éléments faisant suspecter le diagnostic

Le diagnostic de PH est défini par :

- soit un critère génétique : la présence d'une mutation du gène PRSS1, quelles que soient les manifestations cliniques, biologiques ou radiologiques de la pancréatite ;
- soit un critère généalogique : la présence d'une pancréatite chronique dite idiopathique dans le cadre d'antécédents familiaux de pancréatite chronique chez au minimum deux apparentés au premier degré ou trois apparentés au deuxième degré sur au minimum deux générations sans cause connue de pancréatite chronique.

Symptômes permettant la découverte d'une PH :

Les symptômes sont principalement des épisodes de pancréatites aiguës à répétition (association de douleur pancréatique et d'une lipasémie >3N). Plus rarement, la PH peut être mise en évidence suite à l'exploration d'une

stéatorrhée due à une insuffisance pancréatique exocrine ou d'un diabète (sans pancréatite ni douleur pancréatique au préalable). Très exceptionnellement, la PH peut être diagnostiquée suite à la découverte fortuite de calcifications pancréatiques sans symptôme préalable. Les données de la cohorte française de patients avec PH rapportent que 71 % des patients avaient les premiers symptômes avant l'âge de 20 ans et en médiane avant l'âge de 10 ans. Le profil clinique des PH (âge de début, pseudo-kyste, calcifications, diabète, etc.) était similaire quel que soit le type de mutation de PRSS1. Les deux symptômes les plus fréquents étaient la douleur pancréatique (>80% des patients) et au moins un épisode de pancréatite aiguë (70%). Les pancréatites aiguës sévères, nécessitant une admission en unité de soins intensifs, étaient rares (2 à 3%). Une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine était observée respectivement dans 34% et 26% des cas à un âge médian de 29 et 38 ans. L'apparition de calcifications pancréatiques était notée à un âge médian de 25 ans. Les anomalies radiologiques n'étaient pas liées au statut génétique (type de mutation de PRSS1), au sexe ou à la présence d'un tabagisme associé (3).

6.4 Tests moléculaires

6.4.1 Intérêt de réaliser un test moléculaire chez un patient suspect de PH

Les tests génétiques peuvent déterminer si une personne, en particulier dans les formes familiales, a hérité ou non d'un variant du gène PRSS1 qui lui confère un risque très élevé de pancréatite. La pénétrance des mutations de PRSS1 dans la cohorte Française était de 93% (symptômes ou/et anomalies radiologiques canalaire ou parenchymateuses évocatrices de pancréatite chronique). Bien que ce test ne puisse pas déterminer si l'individu développera une maladie ou prédire l'âge de survenue de la maladie et sa gravité, cette analyse moléculaire a plusieurs intérêts:

- i) Diagnostic proposé aux parents afin de réaliser un diagnostic qui aurait échappé dans le cas d'une présentation clinique peu sévère ;
- ii) Suivi pour dépistage des complications liées à la PH ;
- iii) Recommandations au patient et adaptation du mode de vie pour prévenir des manifestations récurrentes: régime pauvre en graisses saturées, traitements antioxydants, exercice physique pour le maintien de la masse musculaire et osseuse, yoga et autres techniques de relaxation pour améliorer la qualité de vie;
- iv) Agents toxiques à proscrire: intoxication alcoolique et tabagique;
- v) Mise en place d'un protocole de dépistage du cancer du pancréas.

6.4.2 A qui prescrire une analyse génétique

Le dépistage génétique de la pancréatite héréditaire dans la population générale n'est pas recommandé étant donné la rareté de cette maladie et l'absence de prédisposition ethnique ou géographique.

Avant de prescrire une analyse génétique chez un sujet, il est nécessaire de confirmer le diagnostic de pancréatite chronique ou de pancréatites aiguës à répétition (9-10) puis d'exclure les causes les plus fréquentes (alcoolisme chronique et origine biliaire) et les plus rares grâce à un bilan biologique (triglycéridémie, calcémie) et des examens morphologiques adaptés, soit une TDM pancréatique et une IRM avec Wirsung-IRM (anomalie anatomique, présence d'une tumeur). Si aucune cause n'est identifiée, un dépistage génétique de la pancréatite peut être proposé notamment si la pancréatite s'est manifestée pour la première fois avant l'âge de 35-40 ans (11-12). En résumé, un dépistage génétique peut être prescrit dans 2 situations : si le sujet

- a une pancréatite chronique idiopathique ou a présenté au moins deux épisodes de pancréatite aiguë sans aucune cause connue
- a eu un seul épisode de pancréatite aiguë ET a des antécédents familiaux de pancréatite chronique idiopathique au premier et/ou au deuxième degré.

Quand une mutation de PRSS1 est identifiée, le dépistage peut être fait chez les apparentés au 1^{er} degré majeurs, symptomatiques ou non, et chez les apparentés mineurs symptomatiques (le dépistage n'est pas fait chez les mineurs asymptomatiques). Toute prescription d'un test génétique découlant du diagnostic chez un patient (apparentés au 1^{er} degré), doit être effectuée dans le cadre d'une consultation de conseil génétique.

6.4.3 Recommandations générales pour la prescription d'un test génétique

La législation française impose le respect d'un certain nombre de règles pour la pratique de tests génétiques. Avant le test, le sujet doit avoir compris la nature de l'examen, la signification des résultats et les conséquences éventuelles en termes de suivi ou de traitement. Les limites du test doivent être explicitées avant sa réalisation :

- absence de traitement curatif et spécifique de la pancréatite héréditaire,

- possibilité de faux négatifs : un patient peut être porteur d'une mutation non encore identifiée (~30% des familles avec critères diagnostiques de PH),
- possibilité de faux positifs : difficulté d'interprétation du résultat du test génétique quand une mutation de signification inconnue est identifiée,
- pénétrance incomplète des mutations : 7-20% des sujets porteurs d'une mutation de *PRSS1* (pénétrance de 80-93%) n'auront aucune manifestation pancréatique au cours de leur vie.

Le sujet doit avoir donné son consentement écrit et éclairé avant la réalisation du test.

Une fois le test génétique réalisé, le sujet peut refuser de connaître ses résultats. Le secret médical doit être respecté vis-à-vis des tiers, y compris les autres membres de la famille. Sauf bénéfice médical individuel direct, les enfants mineurs asymptomatiques ne doivent pas être testés. Les conséquences psychologiques (angoisse, syndrome dépressif, déni...) ou sociales (emploi, assurances...) d'un test génétique ne doivent pas être négligées (12).

6.4.4 Quels gènes analyser

Ce diagnostic moléculaire est réalisé par Séquençage Nouvelle Génération (NGS) qui permet d'analyser rapidement en une seule fois plusieurs gènes sur un même échantillon, et ainsi de proposer l'analyse simultanée des gènes impliqués dans la PH pour tous les patients quel que soit l'histoire familiale et l'âge d'apparition des symptômes.

Plusieurs centres pratiquent les tests génétiques en France. La liste de ces centres est disponible sur le site d'ORPHANET (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs.php?lng=FR>) et est régulièrement mise à jour. Le panel de gènes proposé au diagnostic pour chaque centre ainsi que le type d'analyses réalisées y est référencé.

Depuis l'identification du gène *PRSS1* comme le premier gène impliqué dans la PH, des progrès majeurs ont été faits dans l'identification d'autres gènes en cause dans la pancréatite. En cas d'histoire familiale, des mutations sur le gène *PRSS1* sont à rechercher en priorité. Si aucune mutation n'est identifiée sur ce gène, les recherches doivent s'orienter vers les gènes de transmission autosomique récessive, de pénétrance variable qui sont des facteurs favorisants de pancréatite : gènes *SPINK1*, *CFTR*, *CTRC*, *CPA1*, *CaSR* et *CEL-HYB1*.

6.4.5 Annonce du diagnostic, conseil génétique et information du patient au moment du diagnostic (rendu de résultats) pour le patient et les apparentés

Le conseil génétique doit être délivré par un praticien formé au conseil génétique ou un conseiller en génétique. Le conseil génétique doit être suivi d'un compte-rendu écrit adressé aux parents du patient mineur ou au patient adulte, au médecin référent et au médecin adressant les parents ou le patient.

Le conseil génétique doit inclure la délivrance d'informations sur les aspects génétiques de la PH, notamment sur :

- le mode de transmission (dominant pour les mutations de *PRSS1*),
- la pénétrance incomplète des mutations : 80-93% pour *PRSS1* (7-20% des porteurs ne développeront pas la maladie),
- le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint (50% de risque de transmission)
- la possibilité d'avoir recours au diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Il n'existe pas d'attitude consensuelle des centres de dépistage prénatal concernant les mutations du gène *PRSS1*. Même si le dépistage prénatal n'est pas encouragé, il peut être discuté au cas par cas en fonction de la sévérité de la maladie, du vécu familial et des souhaits du couple quant à la poursuite de la grossesse.

Le conseil génétique doit informer les patients, les parents d'un patient mineur et toute personne majeure porteuse d'au moins une mutation associée à la pancréatite héréditaire sur leur obligation :

- d'informer les membres de leur famille, raisonnablement au premier degré,
- du risque de transmission d'une mutation associée à la pancréatite et
- de la possibilité grâce à un test génétique de préciser ce risque (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités).

Si une personne « ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés », elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner. Cette autorisation est nécessaire.

Lorsqu'une mutation identifiée chez un patient est de signification clinique inconnue ou incertaine, les difficultés d'interprétation du résultat génétique doivent être exposées au patient ou aux parents du patient.

Divers documents écrits par le centre de référence sont mis à la disposition du patient ou des parents (patient mineur) par les équipes. Ces documents incluent une carte d'urgence (Annexe 4) et un livret d'information de l'association de patients APCH (Annexe 5).

7. Prise en charge thérapeutique (médicale et paramédicale)

7.1 Objectifs principaux

- Informer rapidement le patient et les parents (si patient mineur) des différentes étapes de la prise en charge initiale et du parcours de soins;
- Prendre en charge sur le plan psychologique le patient (mineur ou majeur) et sa famille ;
- Repérer, et prévenir une dénutrition, des complications liées à l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine
- Repérer, et prévenir des troubles liés à une dépendance aux antalgiques opiacés ou apparentés
- Prévenir ou accompagner un sevrage tabagique ou alcoolique
- Organiser le suivi des patients tout au long de la vie ;
- Limiter l'exposition aux irradiations ionisantes par des scanographies répétées

7.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale du patient atteint de PH est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par les professionnels suivants :

- Gastroentérologue ;
- Pédiatre gastro-entérologue pour les patients mineurs;
- Médecin scolaire le cas échéant ;
- Chirurgien ;
- Radiologue ;
- Généticien ;
- Algologue ;
- Psychologue ;
- Diététicien ;
- Addictologue
- Assistante sociale.

En dehors du dépistage du cancer du pancréas (cf infra), la prise en charge des malades ayant une PH n'est pas spécifique, elle est similaire à la prise en charge de toute pancréatite, quelle que soit la cause. Aucun traitement, notamment aucune thérapie génique, n'a fait la preuve à ce jour, de son efficacité pour prévenir les poussées de pancréatite aiguë chez ces patients.

Les traitements sont avant tout symptomatiques et liés aux complications de la pancréatite chronique. Ils doivent dans tous les cas être multidisciplinaires, prendre en considération tous les symptômes. Les dimensions sociales et psychologiques doivent toujours être appréhendées.

7.3 Traitement de la douleur

La douleur chronique est le symptôme le plus fréquent de la PH. Il existe un changement de paradigme sur la pathogénie de la douleur de la PC qui est passé d'une vision « mécanistique » de la nociception, axée sur l'hyperpression intra canalaire pancréatique, à une conception « neurobiologique » en raison de l'importance des altérations neuronales. Ces deux approches ne sont pas exclusives et plusieurs mécanismes de la douleur peuvent coexister chez un même individu. La douleur ressentie par le patient résulterait de l'intrication de plusieurs mécanismes nociceptifs qui divergent selon les individus et expliquerait la variabilité de la réponse thérapeutique. Ces mécanismes nociceptifs peuvent également se modifier dans le temps chez un patient donné. A défaut de viser spécifiquement le(s) mécanisme(s) nociceptif(s) sous-jacent(s) prédominant(s), le traitement de la PH reste empirique et souvent décevant. Il doit donc être multidisciplinaire. Il est important de rappeler qu'il n'existe pas de corrélation entre les scores de douleur et l'aspect du pancréas à l'imagerie (Scanner, IRM etc.). En aucun cas, la douleur ne devra être niée sur des lésions minimales en imagerie.

Avant de proposer des traitements endoscopiques ou chirurgicaux, une analyse précise du type de douleur doit être réalisée (idéalement par un algologue si cette compétence est disponible dans le centre). De même une prise en charge psychologique (et en addictologie si besoin) doit être associée.

7.3.1 Traitement médical de la douleur intra-pancréatique

Dans un premier temps, il est nécessaire d'éliminer une douleur extra-pancréatique (expl : douleur épigastrique liée à un ulcère, à une cause iatrogène, une complication, ou une douleur pariétale). Le traitement sera alors celui de la cause. Le traitement médical de la douleur de la PH est proposé par analogie avec celui de la pancréatite chronique.

Le traitement médical est la 1^{ère} étape dans la prise en charge de la douleur (13). Dans la cohorte française de patients avec PH, 10% des patients avaient recours à une consommation chronique d'antalgiques (3).

Tous les antalgiques (de paliers 1, 2 ou 3) peuvent être utilisés au cours des phases douloureuses aiguës. Cependant le traitement des douleurs chroniques ne devrait pas reposer sur des paliers 3 et il faut éviter tout recours aux morphiniques au long cours (prise > 3 mois). L'intérêt des opioïdes forts au long cours n'est pas démontré mais leurs répercussions sont multiples et bien documentées. Il existe, un risque de dépendance, d'aggravation de la douleur (par hyperalgésie liée aux opioïdes forts), de troubles endocriniens, et de survenue d'overdoses. Les effets secondaires gastro-intestinaux des opioïdes sont nombreux (constipation, gastroparésie etc.) et peuvent induire des douleurs iatrogènes (constipation ...) qui s'intriquent avec celles de la PH et brouillent le tableau clinique. La prise d'opioïdes forts au long cours est également un facteur de désocialisation (notamment chez les patients adolescents) (14).

L'exposition à tous les cofacteurs environnementaux pouvant favoriser et pérenniser les douleurs doit être stoppée, notamment :

- la consommation régulière (quotidienne ou pluri-hebdomadaire) de tout type d'alcool (une consommation occasionnelle faible peut être tolérée)
- la consommation de tabac sous toutes ses formes (cigarette, cigare, pipe, chicha...). Le tabac, facteur de risque indépendant de pancréatite, accélère l'histoire naturelle de la pancréatite et augmente les risques de complications de pancréatite, notamment le risque d'adénocarcinome. Idéalement, un sevrage complet et définitif doit être atteint. Une consultation en tabacologie doit être prescrite. Aucune donnée n'est disponible sur la toxicité de l'e-cigarette. Contenant de la nicotine, il est recommandé de la proscrire. Le cannabis doit également être proscrire même à visée antalgique en cas de douleur chronique.

Des thérapeutiques non-opioïdes doivent être proposées en premier lieu, pour traiter les différentes composantes de la douleur de la PH:

- La « douleur neuropathique viscérale » relève de traitements anti-neuropathiques s'il existe des douleurs continues: Prégabaline, Neurontin, Duloxetine, tricycliques à dose antalgique.
- Le paracétamol pourra être proposé dans tous les cas
- Le tramadol qui présente une action opioïde faible et une action anti-neuropathique pourra être utilisé comme traitement de fond (sous forme LP) ou comme recours en cas d'accès ponctuels
- Les AINS peuvent constituer un traitement ponctuel efficace mais jamais, un traitement au long cours.
- Le nefopam per os (hors AMM) devrait également constituer un recours antalgique ponctuel.

Des alternatives thérapeutiques doivent être proposées par des traitements adjuvants associant :

- un traitement anti-dépresseur si besoin (la duloxetine est privilégiée pour sa composante thérapeutique neuropathique ...)
- une nutrition entérale exclusive de 4 semaines pendant les phases inflammatoires à visée antalgique et de renutrition
- des traitements locaux : patch de xylocaïne (en cas d'hyperalgésie ou d'allodynie mécanique), TENS (Neurostimulation trans-cutanée), hot pack
- un traitement anti-oxydant par vitamines et oligo-éléments (sélénium, vitamines C et E, méthionine ...) qui pourrait avoir des effets bénéfiques sur la fréquence et l'intensité des poussées douloureuses (15). Ce traitement peut être proposé au long cours chez les patients les plus symptomatiques (16-18).

Avant d'introduire certains des traitements mentionnés, la prise d'une contraception efficace devra être vérifiée.

- Au traitement pharmacologique, devrait systématiquement être proposé un traitement non pharmacologique (hypnose, relaxation, thérapie cognitivo-comportementale, activité physique, psychothérapie, aménagements ergonomiques comme les coussins positionnels, etc.).

Dans le cas particulier de l'adolescent, la douleur chronique peut envahir la vie de l'adolescent et de sa famille. Un cercle vicieux s'installe composé de douleur, d'anticipation anxieuse de la douleur, d'absentéisme scolaire lui-même source de stress qui majore la douleur. Il faut être vigilant aux signes d'appel: absentéisme scolaire voire déscolarisation, inversion du rythme nyctéméral, troubles du sommeil, isolement social, augmentation du temps passé sur les écrans et sur internet, arrêt des activités extra scolaires. Le lien avec le médecin scolaire qui peut permettre la rédaction d'un PAI est important.

7.3.2 Traitement endoscopique de la douleur

En cas d'inefficacité du traitement médical, un traitement endoscopique peut être envisagé uniquement chez des patients sélectionnés et en fonction du mécanisme physiopathologique prépondérant de la douleur. Par analogie à la PC, il peut être proposé un traitement endoscopique en cas d'obstruction canalaire prépondérante :

- par lithotritie extracorporelle en cas de macrocalcifications intracanales de siège céphalique ou corporel
- par sphinctérotomie et pose de prothèse pancréatique en cas de sténoses étagées du canal pancréatique principal (avec présence d'une dilatation canalaire)

En cas d'échec, c'est à dire sans diminution significative des douleurs à court terme, le traitement doit être arrêté et les prothèses retirées.

7.3.3 Traitement chirurgical de la douleur

Le traitement chirurgical est le plus souvent envisagé en cas d'échec des traitements précédents, d'autant plus que la réussite d'un traitement endoscopique est prédictive de l'efficacité du traitement chirurgical (19).

Les types d'intervention à discuter sont :

- une dérivation wirsung-jéjunale en cas de forme majoritairement obstructive avec une bonne réponse initiale à un traitement endoscopique
- une intervention de Frey (évidement du parenchyme céphalique associé à une dérivation wirsung-jéjunale) en cas de forme pseudotumorale inflammatoire, pour laquelle un traitement médical initial par nutrition entérale exclusive a permis une nette diminution des douleurs.

Les pancréatectomies totales avec autogreffe d'îlots de Langerhans chez des patients avec PH et douleurs non contrôlées ne sont pas recommandées car toutes les séries publiées permettaient un sevrage d'antalgiques à un an de 23% à 80% des patients seulement. Les raisons de la persistance des douleurs sont multiples : sensibilisation centrale et périphérique, hyperalgie viscérale, douleur induite par les morphiniques (effet paradoxal), douleur neuropathique, troubles fonctionnels intestinaux secondaires aux morphiniques, douleur chronique post chirurgicale. (20-22).

Si des traitements instrumentaux peuvent être proposés, ils doivent être faits avant l'installation d'une accoutumance et une dépendance aux antalgiques qui réduirait drastiquement alors tout espoir d'efficacité.

7.4 Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est un défaut de sécrétion d'enzymes pancréatiques exocrines secondaire à la destruction du système acinaire ou d'un défaut d'évacuation des sécrétions secondaire à un obstacle (calcifications et sténoses) sur les canaux pancréatiques excréteurs. C'est une des complications les plus fréquentes et les plus précoces de la PH. Les conséquences de l'IPE sont essentiellement nutritionnelles mais elle peut aussi induire des douleurs à type de crampes, spasmes pouvant être intriquées avec les douleurs intra-pancréatiques.

La manifestation clinique la plus fréquente de l'IPE est la stéatorrhée dont le diagnostic est clinique : selles de grand volume, molles, collantes, flottantes, d'aspect gras. La présence d'une stéatorrhée est le reflet d'une IPE déjà sévère. L'IPE au stade d'une stéatorrhée est alors à l'origine de carences nutritionnelles importantes si elle n'est pas supplémentée : amaigrissement, carences vitaminiques liposolubles...

L'examen diagnostique de référence de l'IPE est le dosage de l'élastase fécale, reflet de la fonction exocrine. Ce dosage ne nécessite qu'un recueil de 100mg de selles pour être effectué. Sa sensibilité varie entre 50 et 63% pour les IPE légères ou modérées et entre 90 et 100% pour les IPE sévères au seuil de 150 à 200µg/g. Sa spécificité est de 90 à 95%. La prise d'extraits pancréatiques ou un régime riche en graisses ne modifient pas les résultats des dosages. Les selles ne doivent pas être souillées ni par les urines ni par l'eau des toilettes. Les diarrhées de cause sécrétoire ou osmotique provoquent de faux positifs du dosage de l'élastase.

Toute IPE doit conduire à un traitement substitutif à vie par extraits pancréatiques (origine porcine)(23). Des règles générales de prescription et d'administration doivent être respectées et bien expliquées au patient. Les gélules doivent être ingérées au milieu du repas et de façon séparée afin que les extraits soient mélangés à l'alimentation. Les doses préconisées sont d'emblée maximales, soit 40-50 000 UI à chaque repas. Une gélule peut être prescrite en plus à chaque collation. En cas de repas particulièrement riche en calories ou matières grasses, une gélule supplémentaire peut être absorbée.

En cas d'IPE non contrôlée, la première cause est une mauvaise observance du traitement. Les causes en sont diverses : lassitude d'un traitement au long cours, oubli répété des prises, origine porcine des extraits (ce traitement est autorisé par les autorités religieuses musulmanes et juives). Il convient de bien préciser les modalités d'administration afin de corriger des prises non adaptées, avant ou en fin de repas. Si aucune anomalie n'est notée, l'adjonction d'inhibiteurs de la pompe à protons permet de favoriser l'action enzymatique.

Enfin, il faut éliminer les autres causes de stéatorrhée qui pourrait se surajouter à l'IPE existante comme une pullulation microbienne. Un test respiratoire ou un test thérapeutique par antibiothérapie pendant 10 jours par amoxicilline et acide clavulanique ou quinolones est recommandé.

7.5 Traitement de l'insuffisance pancréatique endocrine

Le diabète au cours de la PC est de type 3c, dit pancréatoprive. Il résulte de la destruction des cellules endocrines (cellules bêta) productrices de l'insuline. Son incidence est une fonction linéaire du temps. Le diabète peut être une circonstance de découverte de la PC, notamment dans les formes indolores (24). Le dépistage repose sur le dosage de la glycémie à jeun (cf infra, paragraphe suivi). Le traitement repose sur des antidiabétiques oraux ou une insulinothérapie associés à un régime adapté.

7.6 Adaptation du mode de vie, régime alimentaire

Il est essentiel de prodiguer des conseils hygiéno-diététiques adaptés afin de limiter le risque de crises: arrêter le tabac, limiter la consommation d'alcool, suivre une alimentation équilibrée (limitée en graisses cuites *uniquement* (fritures...)) sans restriction alimentaire particulière afin de ne pas induire de carence ou de retard de croissance.

7.7 Prise en charge psychologique et sociale

La douleur chronique de la PH comme toute douleur a un retentissement majeur sur la vie du patient et de son entourage, notamment psychologique et socio-économique. La qualité de vie en est affectée (17,25, 26). L'impact psychologique est important et prend des formes variables en fonction de l'âge du patient. Il est important de ne pas négliger le retentissement de la maladie sur la fratrie. Le vécu de la maladie est marqué par l'angoisse de la récurrence des poussées et de ses conséquences mais également du risque de cancer et du risque de transmission à la descendance (sentiment de culpabilité). Les difficultés socio-économiques sont source d'anxiété et de culpabilité (27).

Un suivi psychologique, voire psychiatrique adapté est donc indispensable pour ces patients et leurs familles et doit toujours être proposé.

7.8 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés par les équipes prenant en charge le patient de l'existence de l'association des patients concernant la PH: l'Association des pancréatites chroniques héréditaires APCH, (<http://www.association-apch.org>), ainsi que les sites Internet institutionnels et Orphanet. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et leurs parents, les associations de patients et les soignants.

8. Suivi des pancréatites héréditaires

8.1 Objectifs principaux

- Informer rapidement le patient et les parents (si patient mineur) des différentes étapes du parcours de soins;
- Prendre en charge sur le plan psychologique le patient (mineur ou majeur) et sa famille ;
- Repérer, et prévenir une dénutrition, des complications liées à l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine
- Repérer le risque de déscolarisation et de désocialisation du patient jeune ;
- Repérer, et prévenir des troubles liés à une dépendance aux antalgiques opiacés ou apparentés

- Prévenir ou accompagner un sevrage tabagique ou alcoolique
- Organiser le suivi des patients tout au long de la vie ;
- Organiser un dépistage du cancer du pancréas
- Limiter l'exposition aux irradiations ionisantes par des scanographies répétées

8.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale du patient atteint de PH est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par les professionnels suivants :

- Gastroentérologue ;
- Pédiatre gastro-entérologue pour les patients mineurs;
- Médecin scolaire le cas échéant ;
- Chirurgien ;
- Radiologue ;
- Généticien ;
- Algologue ;
- Psychologue ;
- Addictologue
- Endocrinologue, diabétologue
- Diététicien ;
- Assistante sociale.

L'histoire naturelle des PH est similaire à la pancréatite chronique (PC) alcoolique mais de début plus précoce (médiane de survenue des symptômes en France, 10 ans). Elle est généralement marquée par la survenue de pancréatites aiguës récidivantes et l'évolution vers des lésions de PC. Le délai d'évolution vers la PC dépend du type de mutation de PRSS1, des interactions possibles avec d'autres mutations et/ou facteurs environnementaux et de la variabilité inter et intra-individuelle. La pénétrance des mutations de PRSS1 est estimée à 93% (3). L'âge médian de l'apparition des premiers symptômes est 10 ans, même si le diagnostic n'est fait en médiane qu'à 19 ans, soit un retard diagnostique de près de 10 ans. 69% des patients présentent des pancréatites aiguës à répétition. 50% des patients présentent une insuffisance pancréatique exocrine à un âge médian de 30 ans. Les calcifications pancréatiques sont objectivées dans deux tiers des cas. Le risque de cholestase est de 3% (28).

Le risque de diabète semble plus important, de 26 à 38%, avec un âge médian de survenue de 37 ans. Il n'est pas été montré de différence des données cliniques et morphologiques selon le statut génétique (type de mutation de PRSS1 ou association à d'autres mutations de gènes de susceptibilité comme SPINK1, CFTR, CTSC...).

8.3 Suivi

Le suivi est le même pour les PH, quel que soit la mutation de PRSS1 ou l'association à d'autres mutations de gènes de susceptibilité. Il repose sur la recherche de complications inhérentes à la pancréatite chronique. Il est recommandé **un suivi régulier, annuel**, dans le but d'évaluer la qualité de vie des patients, de dépister des douleurs chroniques, une dénutrition, une insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine, une cholestase, une ostéoporose, un adénocarcinome du pancréas.

8.4 Dépistage de l'Insuffisance pancréatique exocrine

Les signes cliniques de l'IPE, dont le plus significatif est la stéatorrhée, n'apparaissent qu'après la disparition définitive de plus de 90 % des capacités fonctionnelles sécrétoires du pancréas.

En pratique clinique courante, l'interrogatoire à la recherche d'une stéatorrhée permet d'évoquer le diagnostic de façon quasi certaine. La confirmation diagnostique est apportée par le dosage de l'élastase fécale qui est effondré en cas d'IPE. En cas d'IPE légère à modérée les symptômes peuvent manquer et le dosage de l'élastase fécale peut être normal. Un dosage de l'élastase fécale est recommandé en cas de doute d'IPE. (29).

L'IPE est à l'origine d'une malabsorption par maldigestion avec carence en vitamines liposolubles A, D, E, K ainsi que des vitamines B12, B9 et de l'absorption du fer. Il est recommandé de prescrire le dosage bi-annuel des vitamines A, D, E, B9, B12, du fer sérique et de supplémenter les éventuels déficits. De même il est recommandé de rechercher un déficit en oligoéléments : fer, zinc, sélénium, magnésium, phosphore et cuivre et de les corriger.

8.5 Dépistage du diabète

Il est recommandé de réaliser un dépistage du diabète au moment du diagnostic et à un rythme annuel, par le dosage de la glycémie à jeun. En cas de diabète présent, le dosage de l'HbA1c, 2 fois par an est recommandé. Le

malade doit être informé des signes cliniques d'un diabète décompensé (syndrome cardinal) qui doivent déclencher une consultation en urgence et un dosage de la glycémie.

8.6 Dénutrition

Les causes de dénutrition dans la PC sont multiples et peuvent être la conséquence de la combinaison d'une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine ainsi que l'existence de douleurs chroniques, et d'une augmentation de l'activité métabolique.

Cette complication doit être dépistée à chaque consultation avec enquête alimentaire, pesée, calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Une évaluation de la sarcopénie (déficit en masse musculaire) par mesure isométrique de la force de préhension (Handgrip) pendant la consultation permet de dépister de façon plus précise la dénutrition, notamment chez les patients dont l'IMC est dans les normes. Une mesure de la sarcopénie par absorptiométrie biphotonique à rayons X est également possible au long du suivi mais peu de centres ont accès à ce type d'examen.

Les dosages de la pré-albuminémie et de l'albuminémie sont à effectuer chaque année.

Pour lutter contre la dénutrition, les causes doivent être identifiées et traitées. Il est important de souligner qu'un régime normal et équilibré doit être préconisé (pas de limites dans la prise des lipides). Le recours aux compléments nutritionnels oraux voire une assistance nutritionnelle par voie entérale est possible en cas de dénutrition sévère et d'apports inappropriés(30).

8.7 Dépistage de l'ostéoporose

Le déficit en vitamine D est fréquent au cours de la PC ; et majore le risque d'ostéopénie et d'ostéoporose, présentes respectivement dans 87% et 33% des patients selon les études. Le dosage sérique de vitamine D doit être bi-annuel avec supplémentation orale selon. Une ostéodensitométrie osseuse de référence est faite au moment du diagnostic de PH à partir de l'âge de 20 ans puis est renouvelée tous les 3 ans.

8.8 Dépistage de la Cholestase

Un bilan hépatique annuel avec dosage des transaminases, des phosphatases alcalines et de la gamma glutamyl-transpeptidase est nécessaire à la recherche d'une cholestase, par compression de la voie biliaire principale liée à la fibrose ou aux calcifications pancréatiques. En cas d'anomalie du bilan hépatique (cholestase persistante), le patient doit être orienté vers une équipe multidisciplinaire afin d'évaluer l'indication d'un drainage biliaire endoscopique ou chirurgical.

8.9 Evaluation de la Qualité de vie

La qualité de vie peut être très altérée en cas de douleurs chroniques (cf prise en charge thérapeutique), de diabète sévère, ou d'IPE mais également en raison de l'anxiété générée par le risque de cancer du pancréas et le sentiment de culpabilité en cas de transmission de la mutation à sa descendance. Un syndrome dépressif doit être dépisté et traité. Un soutien psychologique doit être proposé au patient et aux apparentés.

Des questionnaires de qualité de vie tels que le QLQ-C30 ou le QLQ-PAN26 sont disponibles pour monitorer l'évolution de la qualité de vie. (29).

8.10 Imagerie

Au cours du suivi, en dehors du dépistage du cancer du cancer après l'âge de 40 ans (cf infra), il n'est pas recommandé de faire des imageries répétées annuelles.

Il n'y a pas de consensus international, cependant, on peut proposer de faire une imagerie tous les 3 ans uniquement (avant 40 ans) pour évaluer l'évolution de la PC, c'est à dire de l'apparition des calcifications et de l'atrophie pancréatique. Chez les enfants, une échographie abdominale peut suffire si le pancréas est bien visualisable, sinon une IRM pancréatique (non irradiante) est l'examen de choix.

Les patients ont des douleurs récidivantes pluriannuelles avec nécessité parfois de prise en charge en courte hospitalisation pour un traitement antalgique adapté. Un scanner à chaque poussée douloureuse n'est pas recommandé, contrairement aux pancréatites d'autres causes, en l'absence de signe de gravité. Le but est d'éviter une irradiation cumulée importante. Le malade doit être porteur d'une lettre explicitant ceci.

8.11 Risque de cancer du pancréas et dépistage

Indépendamment de son origine, la PC est facteur de risque d'adénocarcinome du pancréas. Au cours de la PH, le risque de cancer est largement supérieur à celui de la PC d'origine alcoolique. La durée d'évolution plus importante de la PC et une exposition plus longue aux phénomènes inflammatoires, évoluant depuis l'enfance,

constituent l'explication la plus probable. Dans l'étude française réalisée à partir de la cohorte nationale de patients porteurs d'une mutation de PRSS1, les risques cumulés de cancer du pancréas à 50, 60 et, 75 ans étaient respectivement de 10% (IC95%, 1%-18%), 18,7% (IC95%: 3%-32%) et 53,5% (IC95%: 7%-76%). La PH était associée à un risque élevé relatif et absolu de cancer par rapport à la population générale (SIR: 87 - IC 95% : 42-114). Le type de mutation de PRSS1, l'origine de la transmission des mutations de PRSS1 ou la présence d'autres types de mutations des gènes CFTR et SPINK1 n'étaient pas associés à un risque accru de cancer, contrairement au diabète (risque relatif: 13; IC95%: 3-65) et au statut de fumeur. Le risque relatif de cancer chez les fumeurs était de 8,55 (IC 95%: 1-70), avec un risque cumulé supérieur à 50% à 70 ans. (3) Il est donc primordial d'obtenir un sevrage tabagique précoce et définitif. Dans ce cadre spécifique de pancréatite héréditaire, il est recommandé de réaliser un dépistage du cancer à partir de 40 ans. Ce dépistage annuel, non consensuel selon les équipes, doit être réalisé dans des centres experts. L'IRM pancréatique avec Wirsungo-IRM est l'examen de référence car non irradiant mais doit être complétée par une TDM si l'IRM est techniquement défailante (mouvements du patient, pancréas très atrophique d'analyse difficile) ou l'échoendoscopie en cas d'absence de calcifications, sensible pour la détection des petites lésions (pouvant être proposée en alternance avec l'IRM). En cas d'anomalie la surveillance peut être répétée tous les 3 à 6 mois. Le dosage des marqueurs tumoraux ACE et Ca19.9 n'est pas recommandé dans le suivi (31). Ce protocole n'est pas modifié en cas de mutations associées des gènes de susceptibilité, SPINK1 ou CFTR.

9. Situations particulières : Pancréatite héréditaire et grossesse ; Diagnostic prénatal et préimplantatoire

9.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic de PH;
- Informer le patient et son conjoint des différentes étapes de la prise en charge et du parcours de soins;
- Prendre en charge sur le plan psychologique le patient et son conjoint ;
- Repérer, et prévenir des troubles liés à une dépendance aux antalgiques opiacés ou apparentés
- Obtenir ou accompagner un sevrage tabagique ou alcoolique ;
- Organiser le suivi des patients tout au long du diagnostic prénatal et préimplantatoire et de la grossesse ;

9.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge de la patiente atteinte de PH en cas de grossesse ou de diagnostic prénatal et préimplantatoire est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par les professionnels suivants :

- Gastroentérologue ;
- Gynécologue;
- Médecin et biologiste de la reproduction;
- Généticien ;
- Algologue ;
- Psychologue;
- Assistante sociale.

9.3 Pancréatite héréditaire et grossesse

Aucune donnée n'existe dans la littérature sur le risque d'aggravation de la pancréatite héréditaire (nombre et sévérité de poussées aiguës, douleur chronique, ...) au cours de la grossesse. Il n'existe pas de données sur un risque éventuel de grossesse pathologique. Il n'est donc pas recommandé de suivi spécifique en dehors des patientes diabétiques avant grossesse.

En cas de pancréatite aiguë, une hospitalisation est recommandée pour surveiller l'évolution de la pancréatite et s'assurer de la bonne évolution de la grossesse. Il faut éliminer de principe une pancréatite biliaire, fréquente, au cours des grossesses en général. Sauf cas extrêmes (signes cliniques et biologiques de pancréatites graves avec risque vital), toute scanographie pour évaluation de la gravité de la pancréatite est contre indiquée en raison du risque d'irradiation du fœtus. La douleur doit être traitée par des antalgiques non contre-indiqués au cours de la grossesse. Les morphiniques, si nécessaire peuvent être utilisés pour les douleurs aiguës intenses, sans risque pour le fœtus (pas de prise chronique qui pourrait induire un syndrome de sevrage chez le nourrisson à la naissance)

9.4 Diagnostic prénatal et préimplantatoire

Dans la littérature internationale, il n'existe pas d'attitude consensuelle sur l'indication du dépistage anténatal et interruption thérapeutique de grossesse (12).

En France, à ce jour, la PH n'a pas été retenue comme indication validée d'interruption thérapeutique de grossesse. Cependant, un diagnostic préimplantatoire (DPI) peut être réalisé. Un DPI concerne les couples, qui, du fait de leur situation familiale, ont une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique *d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* (article L.2131-4 Code de la Santé Publique). Le DPI ne peut être effectué que lorsqu'a été préalablement et précisément identifiée l'anomalie (ou les anomalies) génétique responsable de la PH. L'indication de recourir à un DPI fait l'objet d'une attestation établie après concertation au sein d'un CPDPN (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal) associant l'équipe de diagnostic préimplantatoire et celle d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Depuis 2017, la France compte 5 centres de DPI : Paris-Clamart, Strasbourg, Montpellier, Nantes et Grenoble. La PH (ORPHA676) est une indication possible de DPI, qui a été mis au point dans le centre de Strasbourg.

Le DPI est une démarche qui nécessite le recours à une fécondation in vitro. Plusieurs étapes relatives à l'AMP et au diagnostic génétique sur l'embryon sont donc nécessaires avant le transfert d'un d'embryon indemne de la maladie chez la femme. L'évaluation des résultats de l'activité biologique de DPI (génétique moléculaire, cytogénétique) doit prendre en compte celle de l'étape préalable des différentes tentatives d'AMP qui vont conditionner le nombre d'embryons disponibles (embryons frais, embryons congelés) pour effectuer le diagnostic biologique, dans l'optique d'un transfert en vue d'une grossesse et d'un accouchement.

Les tentatives d'AMP conduisant à la réalisation du diagnostic génétique préimplantatoire comprennent les étapes suivantes :

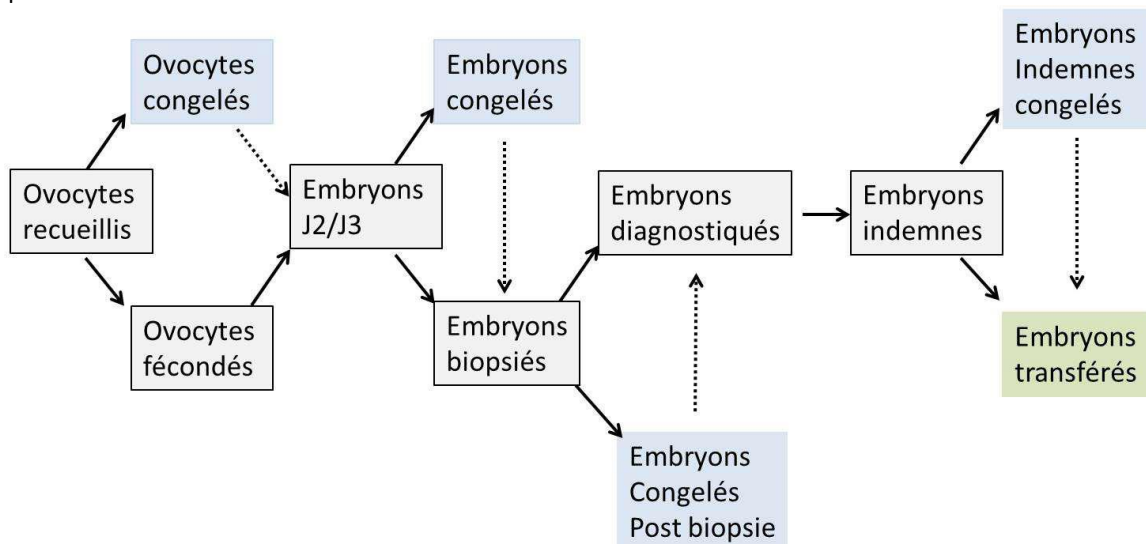


Figure 1 Les étapes du diagnostic génétique préimplantatoire

Démarches pour réalisation d'un DPI

La demande de prise en charge en DPI est formulée par écrit par un médecin qui suit le couple demandeur (généticien, gastroentérologue, gynécologue, médecin ou biologiste de la reproduction...). Cette demande précise l'anomalie génétique du gène PRSS1 motivant la demande et doit être accompagnée des documents suivants :

- la copie du résultat de l'examen génétique qui motive la demande
- les antécédents médicaux du couple et d'autres membres de la famille
- un arbre généalogique de la famille
- un consentement signé de la demande de DPI
- un caryotype des deux membres du couple
- la vérification de la faisabilité de la stimulation ovarienne en vue de la fécondation in vitro (bilan hormonal dont le dosage de l'hormone anti-müllérienne, échographie pelvienne, hystérocopie, spermogramme).

Une réunion pluridisciplinaire de DPI et de diagnostic prénatal décide au regard de l'indication médicale et des données gynécologiques et AMP. Un avis favorable est donné sous réserve de la faisabilité technique génétique du DPI.

Annexe 1 Liste des Participants

Rédacteurs

- Dr d'ENGREMONTE Christelle, Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes
- Dr LAURENT Lucie, Service de Pancréatologie, Hôpital BEAUJON, Clichy, APHP
- Dr LERHUN Marc, Service de Gastroentérologie - Hôpital Hôtel Dieu, Nantes
- Dr MASSON Emmanuelle, Service de Génétique - Centre Hospitalier Régional Universitaire Morvan de Brest
- Pr REBOURS Vinciane, Service de Pancréatologie, Hôpital BEAUJON, Clichy, APHP
- Dr TALBOTEC Cécile, Service de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, APHP

Rellecteurs indépendants multidisciplinaires

- Dr BUCCHINI Laurent, Algologue, Unité de prise en charge des douleurs digestives, Hôpital BEAUJON, Clichy, APHP
- Pr BUSCAIL Louis, Gastroentérologue, service de Gastroentérologie, Hôpital RANGUEIL, Toulouse
- Dr DOREAU Anne, Médecin Généraliste, 2 rue des Charrons 58180 Marzy
- Pr FEREC Claude, Généticien, Service de Génétique Médicale et de Biologie de la Reproduction – Centre Hospitalier Régional Universitaire Morvan, Brest
- Madame LEBLANC Sabine, Psychologue, service de Pancréatologie, Hôpital BEAUJON, Clichy, APHP
- Pr LEVY Philippe, Gastroentérologue, service de Pancréatologie, Hôpital BEAUJON, Clichy, APHP
- Madame MESLET, APCH, Présidente de l'association de patients pour les pancréatites chroniques héréditaires
- Pr SAUVANET Alain, Chirurgien digestif, service de chirurgie digestive pancréatique et hépatique, Hôpital BEAUJON, Clichy, APHP
- Dr TONELLI Anne, médecin de l'adolescent et algologue, Service de médecine interne pour adolescents - Clinique Edouard RIST (FSEF) 14, rue Boileau, 75016 Paris
- Pr VIALA Jérôme, Gastro-pédiatre, service de Gastro-pédiatrie, Hôpital Robert Debré, Paris, APHP
- Pr VULLIERME Marie Pierre, Radiologue, service de radiologie, Hôpital BEAUJON, Clichy, APHP

Annexe 2 Planning de rédaction et relecture du PNDS

DATES	OBJET	PARTICIPANTS
Septembre 2019	Réunion en présentiel. Définition de la stratégie de révision du PNDS.	Coordonnateur PNDS et FIMATHO
21/11/2019	Envoi de la déclaration d'intention à la HAS	Coordonnateur PNDS et FIMATHO
Janvier 2020	Point sur recherche Biblio PNDS Pancréatite Héritaire	Coordonnateur PNDS et FIMATHO
Janvier 2020	Réunion PaRadis - Répartition des paragraphes du document – révision	Rédacteurs PNDS et FIMATHO
Mars 2020	Point sur PNDS Pancréatite Héritaire - explications	Rédacteurs PNDS et FIMATHO
Mai 2020	Point PNDS relecture et correction	Rédacteurs PNDS et FIMATHO
Juin 2020	Relecture et correction du PNDS par les rédacteurs	Rédacteurs PNDS et FIMATHO
Juillet 2020 – Août 2020	Relecture du PNDS par le groupe multidisciplinaire de relecteurs indépendants	Groupe multidisciplinaire de relecteurs indépendants

D'octobre 2019 à mai 2020, rédaction de l'argumentaire scientifique.

Juin à septembre 2020, consultation et relecture du document par le groupe multidisciplinaire.

Annexe 3 Coordonnées du centre de référence des maladies du pancréas - PaRaDis

Filière de santé maladies rares : FIMATHO (Filière des Maladies Rares abdomino-thoraciques)

Centre Coordinateur
Clichy (92)
Service de Pancréatologie, Hôpital Beaujon – APHP
Pr Rebours Vinciane

Centres de Compétence
1- Toulouse
Service de Gastroentérologie - Hôpital de Rangueil
Pr Buscail Louis

2- Brest
Service de Génétique Médicale et de Biologie de la Reproduction– Centre Hospitalier Régional Universitaire
Morvan
Pr Férec Claude

3- Nantes
Service de Gastroentérologie - Hôpital Hôtel Dieu
Pr Emmanuel Coron

4- Rouen
Service de Gastroentérologie - Hôpital Charles Nicolle
Pr Pierre Michel

5- Reims
Service de Gastroentérologie - Hôpital Robert Debré
Pr Cadiot Guillaume

6- Besançon
Service de Gastroentérologie - Hôpital Jean Minjoz
Dr Koch Stéphane

7- Lyon
Service de Gastroentérologie - Clinique Jean Mermoz
Dr Bertrand Napoléon

Annexe 4 Carte d'urgence

Carte Urgence Pancréatite Chronique Héritaire (PCH) - Français

 <p>MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ</p>		<p>Photo</p>	<p>PERSONNE(S) À PRÉVENIR EN PRIORITÉ</p>								
<p>CARTE D'URGENCE <i>Emergency card</i></p>			<table border="0"> <tr> <td>Mme/M.</td> <td>Tél</td> </tr> <tr> <td>Médecin traitant</td> <td>Tél</td> </tr> <tr> <td>Spécialiste traitant</td> <td>Tél</td> </tr> <tr> <td>Suivi(e) par le centre de</td> <td>Tél</td> </tr> </table>	Mme/M.	Tél	Médecin traitant	Tél	Spécialiste traitant	Tél	Suivi(e) par le centre de	Tél
Mme/M.	Tél										
Médecin traitant	Tél										
Spécialiste traitant	Tél										
Suivi(e) par le centre de	Tél										
<p>En raison d'une PANCREATITE CHRONIQUE HEREDITAIRE</p>											
<p>Nom : Prénom : Date de naissance :</p>											
											
<p>PCH: Inflammation chronique du pancréas aboutissant à sa destruction progressive et à sa perte de fonction. Il peut y avoir des poussées aiguës (pancréatite aiguë bénigne ou nécrosante). D'autres complications sont possibles : compression du canal biliaire, thrombose des veines péri-pancréatiques, etc.</p>			<p>CODE ORPHA 676</p>								
<p>Informations médicales personnelles :</p>			<p>En cas de pancréatite aiguë :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doser UNE FOIS la lipasémie - Evaluer la gravité (SIRS, déshydratation viscérale) - Suspicion de forme grave : scanner entre le 3^e et le 4^e jour suivant le début des douleurs. Sinon, PAS DE SCANNER <p>Si forme sévère : prévenir le centre de référence et prévoir un transfert dans un centre spécialisé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antalgiques de paliers croissants et adaptés - Hydratation progressive avec du Ringer (sauf contre-indications cardio-vasculaires) - Repos digestif le plus bref possible - Seulement si VOMISSEMENTS: sonde nasogastrique en aspiration - SI POUSSÉE > 48h : support nutritionnel par voie entérale <p>Pas d'antibiothérapie systématique</p>								
<p>Mentions particulières (allergies) :</p>			<p>Fiche urgence Orphanet</p> 								

Annexe 5 Livret de l'association de patients pour les pancréatites chroniques héréditaires – APCH





Ce qu'il faut savoir sur la PCH

Pancréatite Chronique Héritaire (PCH), qu'est ce que c'est ?

Les Pancréatites Chroniques Héritaires se caractérisent par une sclérose progressive du tissu pancréatique qui, associée à une inflammation intermittente, va entraîner la destruction progressive du pancréas et la disparition de ses fonctions dans les cas les plus graves. Concrètement, on assiste à une autodestruction progressive du pancréas par ses propres enzymes. Les poussées douloureuses, pour être prévenues, pourront nécessiter le maintien d'un régime approprié et, dans les cas les plus graves, le recours à la chirurgie.

Il n'existe aucune différence clinique entre la Pancréatite Chronique Héritaire et la pancréatite chronique d'origine alcoolique : c'est la même maladie. Seule leur origine diffère, la Pancréatite Chronique Héritaire étant d'origine génétique, c'est-à-dire transmise par au moins l'un des parents. La Pancréatite Chronique Héritaire atteint généralement plusieurs générations ou au moins trois membres d'une même famille. Elle se manifeste le plus souvent dès l'enfance (avant 5 ans) par des crises douloureuses abdominales récidivantes. Elle représente actuellement environ 5% des pancréatites chroniques recensées.

Une pancréatite chronique résulte de la répétition de pancréatites aiguës, plus ou moins sévères, qui aboutissent à une destruction progressive du pancréas et à une perte de ses fonctions (endocrine et exocrine).

Qu'est ce que le pancréas ?

Le pancréas est une glande digestive qui exerce deux fonctions bien distinctes : **Une fonction exocrine** essentielle à la digestion des aliments : le pancréas est le seul organe permettant à l'organisme de digérer les graisses. Il produit le

suc pancréatique qui est composé de plusieurs enzymes dont les principales sont l'amylase (pour les sucres), la trypsine et la chymotrypsine (pour les protéines), la lipase (pour les graisses). Ces enzymes permettent de décomposer les aliments et de les transformer ainsi en éléments assimilables par la muqueuse digestive. Ces sécrétions enzymatiques passent dans le canal de Wirsung pour rejoindre le duodénum.

Une fonction endocrine tout aussi primordiale pour l'organisme puisqu'elle synthétise, à travers les îlots de Langerhans, l'insuline. Celle-ci est indispensable à la régulation du taux de sucre dans le sang. L'atteinte ou la destruction de cette fonction entraînera inévitablement la survenue d'un diabète.

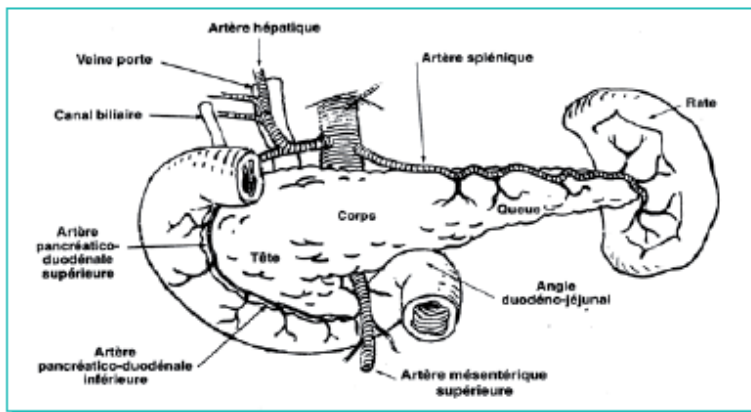
Situé dans la partie supérieure de l'abdomen, le pancréas est un organe localisé très profondément derrière l'estomac et en avant de la deuxième vertèbre lombaire. Cette localisation rend son accès difficile à la palpation et explique les difficultés à poser un diagnostic précoce en cas d'affection le concernant. Les symptômes décrits par les patients peuvent faire penser à d'autres pathologies comme par exemple une occlusion intestinale, une appendicite, une péritonite...

Les affections touchant le pancréas sont généralement très douloureuses et peuvent être dues à de multiples causes : alcool, syndromes métabolique ou PCH : héréditaire (mutations génétiques) :

Il est cependant possible de vivre sans pancréas à condition de substituer quotidiennement les fonctions pancréatiques déficientes par l'ingestion d'extraits pancréatiques (fonction exocrine) et par l'injection d'insuline pour pallier le diabète (fonction endocrine)

Une maladie génétique qui peut s'exprimer de façon très différente selon les patients.

Comme toute affection d'origine génétique, la Pancréatite Chronique Héritaire ne s'exprime pas de la même façon chez tous les patients atteints : certains n'auront jamais de crises et ne développeront pas la maladie ou très faiblement, d'autres développeront des formes plus ou moins graves en fonction de la sévérité de la ou des mutations. L'affection peut aussi se développer en



fonction de l'environnement, de la consommation d'alcool ou de tabac, d'une alimentation mal équilibrée et trop riche en graisses, ... Ceci tend à prouver qu'il existe également des interactions entre l'environnement et l'expression de la ou des mutations génétiques présentes.

On estime la pénétrance de la mutation à environ 80%, c'est-à-dire que sur 100 porteurs de la mutation, 80 développeront au moins un signe de la maladie au cours de leur vie. En effet, c'est une maladie génétique « autosomique dominante » qui touche indifféremment les hommes et les femmes, c'est-à-dire que :

- tout sujet atteint a un parent porteur de la mutation,
- tout sujet atteint peut transmettre la maladie à ses descendants directs avec une probabilité de 50%.

Pour autant, on ne peut prévoir si la maladie s'exprimera ou pas, et, si elle s'exprime, la sévérité de l'atteinte.

La douleur : comment vivre avec ?

Prise en charge des douleurs au cours des PCH.

Pr. Pascal Hammel (Clichy), Pr. Marc Barthet (Marseille)

Pourquoi la pancréatite est-elle douloureuse ?

La région du pancréas est très riche en terminaisons nerveuses sensibles, située près d'une artère appelée tronc coeliaque (on parle parfois du « plexus coeliaque »). (Cf. bas de page*).

Au cours d'une pancréatite aiguë ou chronique, l'inflammation libère des substances qui irritent les terminaisons nerveuses ; la fibrose* comprime les nerfs et gêne leur irrigation et donc l'apport d'oxygène ; l'obstruction des canaux pancréatiques par des calculs peut favoriser les douleurs, de même que la constitution de « collections » plus ou moins liquidiennes appelées pseudokystes (kystes sans épithélium*, résultant de la transformation d'une nécrose* pancréatique ou de la rupture d'un petit canal pancréatique sous pression).

Quelles douleurs ?

Les douleurs de la pancréatite varient d'un patient à l'autre, et ne sont pas toujours expliquées par ce que l'on voit sur les examens d'imagerie comme le scanner. Par exemple, un patient ayant une poussée de pancréatite aiguë avec

* la fibrose : évolution fibreuse d'un tissu.

* épithélium, couche de cellules servant à protéger certaines surfaces, comme l'extérieur d'un organe ou la paroi interne d'une cavité du corps.

* nécrose : mortification des tissus vivants.

d'importants signes d'inflammation peut moins se plaindre de douleurs qu'un autre patient ayant un pancréas ne présentant pas d'anomalie importante au scanner.

Chez certains patients, la douleur s'installe de façon prolongée, alors qu'il n'y a pas (ou plus) de signes de pancréatite aiguë, comme en témoignent la valeur normale de la lipase* (sa valeur est élevée en cas de poussée aiguë) sur le prélèvement sanguin ou certains signes au scanner.

- Certaines douleurs sont intermittentes (poussée de pancréatite aiguë) ou par période plus prolongée, puis ne font plus mal parfois pendant des semaines ou des mois (pancréatite chronique).
- D'autres font mal la plupart du temps.
- Elles peuvent être favorisées par la prise d'aliments, surtout s'ils sont riches en graisses cuites. Le tabagisme est un facteur de risque de survenue des douleurs.

Le type principal de la douleur est «neural», compte tenu de la richesse de la région du pancréas en terminaisons nerveuses sensibles. En particulier, juste derrière le pancréas se situe un carrefour nerveux important.

Toutes les maladies du pancréas pourront irriter ces nerfs par différents mécanismes. L'expression de la douleur diffère d'un malade à l'autre, pour des raisons mal comprises aujourd'hui.

Par exemple :

- Lors d'une pancréatite aiguë, tel malade aura une inflammation très marquée de la glande au scanner et ne manifestera pourtant aucune douleur. A l'inverse, un autre aura une forme moins sévère sur le plan radiologique mais accompagnée de fortes douleurs.

Généralement, les douleurs au cours de la pancréatite chronique disparaissent après un certain nombre d'années quand les calcifications pancréatiques sont nombreuses et lorsqu'un diabète et la «maldigestion» des graisses s'installent. Tout se passe comme ci la destruction presque totale de la glande expliquerait la disparition des poussées aiguës. Le laps de temps peut cependant atteindre 10 voire 20 ans !

* lipase : enzyme présente dans le suc pancréatique et dans le sang.



Les traitements anti-douleurs doivent être adaptés, il y en a de différentes sortes.

Il existe aujourd'hui de nombreux médicaments contre la douleur. Il n'est pas admissible de nos jours, qu'un malade continue à souffrir en raison d'une maladie pancréatique.

1) Les mesures générales

En cas de survenue de fortes douleurs à l'occasion d'une poussée de pancréatite aiguë, la mise à jeun et l'hospitalisation pendant quelques jours peuvent être nécessaires. La douleur est alors prise en charge en milieu spécialisé (hôpital ou clinique), au même titre que les autres complications de la pancréatite.

2) Les traitements médicamenteux contre la douleur

Il existe de très nombreux traitements contre la douleur. Les traitements médicamenteux (appelés antalgiques) font appel à une gamme variée de produits. Ils sont souvent très maniables à condition de bien connaître les principes de leur utilisation.

2-1 Les antalgiques faibles (niveau 1) et moyens (niveau 2)

Il s'agit d'antalgiques de niveau 1 (paracétamol, anti-inflammatoires comme l'aspirine) ou de niveau 2, qui associent généralement le paracétamol à un dérivé morphinique faible (par exemple : paracétamol et codéine, paracétamol + dextropropoxyphène, tramadol, paracétamol + tramadol ...)*

La limitation des doses utilisables ne tient pas au dérivé morphinique mais au paracétamol qu'ils contiennent et pour lequel une dose limite (en général 3 grammes soit 6 comprimés par jour) ne doit pas être dépassée en raison du risque de survenue d'une atteinte toxique du foie (appelée «hépatite médicamenteuse»).

L'aspirine ou les anti-inflammatoires, pris de façon occasionnelle, peuvent avoir une efficacité intéressante en association avec les autres antalgiques, car ils peuvent contribuer à diminuer l'inflammation pancréatique participant aux douleurs. Ils doivent être utilisés avec précaution en raison de leur toxicité

digestive potentielle (risque d'ulcérations de l'estomac ou du duodénum) et rénale, en particulier chez les sujets âgés.

2-2 Les antalgiques « forts » : les dérivés de la morphine

Ce sont des antalgiques puissants (dits de niveau 3) indiqués en cas de fortes douleurs des pancréatites ou des cancers du pancréas.

■ Pourquoi la morphine a-t-elle parfois mauvaise réputation ?

Elle a longtemps eu une connotation péjorative dans l'esprit général, car assimilée à la fin de vie des malades ou à la toxicomanie. En réalité, bon nombre de médicaments sont dérivés de la morphine et sont utilisés à très large échelle. Les dérivés de la morphine sont généralement très efficaces sur les douleurs du pancréas à condition qu'ils soient administrés à doses adaptées.

■ Dispose-t-on de plusieurs formes d'administration de la morphine ?

Oui ! Il existe des solutés buvables, des cachets et gélules, des patchs, des applicateurs buccaux et des produits injectables.

■ Un mode d'administration doit-il être privilégié ?

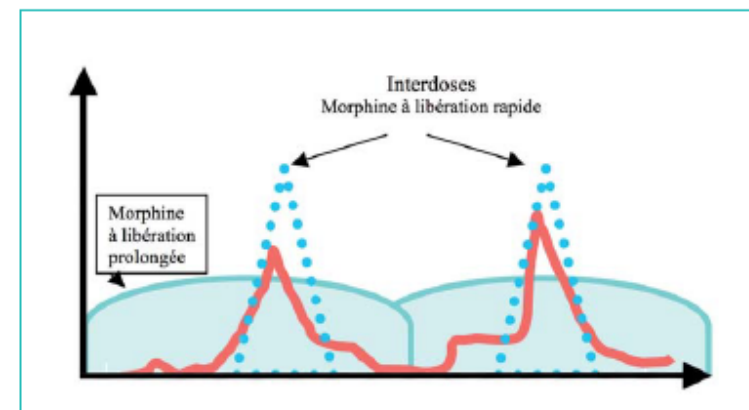
Oui, il faut préférer la voie orale ou transcutanée (patchs) à chaque fois que c'est possible. Les progrès de la pharmacopée* ont permis de disposer de produits ayant des durées d'action très variées, adaptées à toutes les situations : courte pour les douleurs aiguës (action durant 3-4h), ou à libération prolongée ayant une action longue (12 h ou 24 h) voire très longue (72h) pour les douleurs stabilisées, en traitement prolongé.

■ Comment débiter le traitement ?

- Différents modes d'administration autres que la voie orale par comprimés, gélules ou solutions sont possibles : patchs, injection sous-cutanée ou intra-veineuse...Le but est de rendre le patient le plus autonome possible. On lui prescrit des doses d'appoint (interdoses) qu'il choisit ou non de prendre selon les circonstances. Il peut s'agir de cachets ou gélules, qu'il pourra prendre en fonction de ses besoins, à domicile.
- Le traitement est débuté avec une dose qui dépend du poids du malade (souvent 1 mg par kg et par 24 heures) puis augmentée en fonction des besoins.

* La réglementation interdit de citer des noms commerciaux de médicaments. Seuls figurent le nom des molécules.
*pharmacopée : ensemble de remèdes

Si un traitement de fond avec des médicaments à longue action (> 12h) est proposé, on lui prescrit systématiquement des doses d'appoint («interdoses») qu'il peut prendre si surviennent des douleurs entre les prises du traitement de fond. Il peut s'agir de cachets, gélules, solutés buvables ou applicateurs buccaux qu'il pourra prendre en fonction de ses besoins, à domicile.



• Quelques exemples de produits :

- à action rapide (30 mn) et courte (4 heures environ) : sulfate de morphine, morphine, oxycodone* ...
- à action retardée et prolongée (12 heures d'action environ) : Sulfate de morphine, morphine, oxycodone* ...
- à action très prolongée (3 jours) : patchs de fentanyl*

La morphine administrée par piqûres sous la peau ou dans une veine agit très vite (quelques minutes) et l'effet dure 4 heures environ. Elle doit être prescrite en milieu hospitalier pour en vérifier la tolérance.

■ Quels sont les effets indésirables de la prise de dérivés morphiniques ?

L'administration de ces produits peut entraîner des effets qu'il faut soigneusement prendre en charge :

- Une **constipation** est quasiment constante. Elle justifie la prise de laxatifs.
- Une **somnolence** est fréquente en début de traitement. Elle est liée à l'effet

* La réglementation interdit de citer des noms commerciaux de médicaments. Seuls figurent le nom des molécules

du produit, mais aussi au soulagement obtenu : le malade qui dormait mal depuis plusieurs nuits à cause de la douleur récupère une « dette de sommeil ». Dans ce cas, il faut éviter la conduite d'engins motorisés et la prise simultanée d'alcool.

Beaucoup plus rarement ...

- Une envie de se gratter (appelée prurit) ou une difficulté à uriner peuvent se rencontrer.
- Des difficultés à uriner
- La survenue de troubles de la conscience sérieux ou de la respiration sont rares et traduisent l'administration d'une dose excessive. Ils nécessitent un traitement en milieu hospitalier.

■ Peut-on devenir "dépendant" à la prise de morphine ?

La survenue d'une dépendance est très rare en dehors d'une toxicomanie. Cependant, l'arrêt de ces produits après une prise prolongée de plusieurs jours, voire plusieurs semaines, peut occasionner des symptômes (anxiété, ...) qu'un médecin doit aider à prendre en charge.

■ Que faire si les douleurs sont trop fortes ?

De façon rare, si les douleurs sont vraiment fortes, les médecins peuvent avoir recours à des injections de morphine par voie veineuse (appelées « bolus ») qui peuvent être données par une pompe à morphine appelée PCA (Pompe Auto-Contrôlée). En général, ce traitement est débuté lors d'une hospitalisation. Le principe est l'administration séquentielle de petites doses de morphine à la demande réalisées par le malade lui-même en fonction de ses besoins. La PCA n'est proposée qu'après « titration » de la douleur, c'est-à-dire après l'institution d'un traitement de fond efficace sur la majorité des douleurs. Les explications concernant le fonctionnement du dispositif et sa mise en place sont sous la responsabilité d'infirmières et de médecins ayant une grande habitude de cette technique. Ce traitement est habituellement instauré dans une structure hospitalière mais il peut être poursuivi à domicile le cas échéant.

■ Les enfants peuvent-ils recevoir les mêmes produits que les adultes ?

En règle générale, oui. Il faut simplement adapter les posologies* au poids de l'enfant avec un médecin.

* posologie : quantité de médicament à administrer à un malade.

■ L'utilisation d'extraits pancréatiques peut-elle diminuer les douleurs ?

La réponse est non. Les résultats des études sur ce sujet sont contradictoires et aucune d'entre elles n'a réellement emporté la conviction. En revanche, ces médicaments sont très utiles en cas de fonctionnement insuffisant du pancréas (insuffisance pancréatique « exocrine* »). Ils diminuent les troubles digestifs associés à la mal digestion des aliments (selles grasses, ballonnements gênants, coliques...) et favorisent la reprise de poids en rétablissant une meilleure assimilation des repas par l'intestin.

■ Qu'appelle-t-on les médicaments « neurotropes » ?

Ils ont une action très efficace sur les composantes dites neurogènes de la pancréatite (les douleurs neurogènes* sont brèves et fulgurantes, telles qu'on peut les rencontrer dans le zona ou certaines compressions nerveuses, comme les sciatiques). Ils sont utilisés habituellement comme anti-convulsifs ou anti-dépresseurs.

Citons la gabapentine, la prégabaline, l'oxcarbazépine ou l'amitriptyline*.

Attention en lisant la notice : leur prescription ne signifie pas que vous êtes dépressif ou épileptique !

2-3 Les autres traitements : endoscopie et chirurgie

■ Peut-on détruire les petits nerfs sensitifs qui entourent le pancréas ?

En cas de douleurs chroniques, on discute parfois de la destruction des plexus nerveux autour du pancréas. Dans les pancréatites, elle n'est pas toujours efficace de façon durable sur les douleurs (une fois sur trois). Elle peut être réalisée sans chirurgie par injection d'alcool autour du pancréas sous contrôle d'un scanner ou lors d'une échocendoscopie* sous anesthésie générale, par des équipes spécialisées.

* exocrine : fonction du pancréas qui produit le suc pancréatique, contenant plusieurs enzymes servant à digérer les aliments provenant de l'estomac. Le pancréas a une fonction endocrine (qui produit l'insuline, qui régule le sucre dans le sang) et une fonction exocrine (qui produit des enzymes (trypsine, amylase et lipase, qui permettent la digestion). Cf. page 2

* neurogène : D'origine nerveuse.

* La réglementation interdit de citer des noms commerciaux de médicaments. Seuls figurent le nom des molécules
* échocendoscopie : examen tenant de : L'échographie (méthode d'exploration des organes internes utilisant des ultrasons pour produire une image) et de l'endoscopie (examen d'un organe à l'aide d'un endoscope (système optique constitué de lampes et de miroirs).

■ Quelle est la place des traitements endoscopiques des douleurs ?

Lorsque le canal principal du pancréas est obstrué par des calculs* et que l'accumulation du suc pancréatique, ne pouvant s'écouler, entraîne une forte tension des canaux pancréatiques, une désobstruction par les voies naturelles en utilisant un endoscope peut être discutée. Elle consiste, lors d'un examen endoscopique réalisé sous anesthésie générale, à ouvrir le sphincter* situé à la terminaison du canal de Wirsung dans le duodénum par une incision (appelée « sphinctérotomie »). Il est possible parfois d'enlever des calculs avec des pinces spéciales. Enfin, on introduit un petit tuyau de plastique qu'on laisse en place dans le canal de Wirsung pour permettre au suc pancréatique de s'écouler. Le traitement est efficace environ deux fois sur trois. La prothèse doit être changée régulièrement (tous les trois mois généralement) pendant un an, car elle se bouche facilement. En effet, son ouverture intérieure n'est que de 3 mm, et le suc pancréatique est souvent épais et visqueux.

C'est une technique qui nécessite un grand entraînement des médecins qui la pratiquent. En effet, certains incidents - assez rares - sont possibles (déclenchement de douleurs, saignement...).

Dans certains cas, la destruction des calculs peut être tentée par lithotripsie* avec une machine spéciale, souvent utilisée pour les calculs des reins. Cependant, il s'agit d'une technique longue et assez complexe qui est réalisée par peu d'équipes en France et dont les résultats sont inconstants.

Enfin, certains pseudokystes volumineux situés à l'intérieur et/ou au contact du pancréas peuvent occasionner des douleurs. Si leur situation est favorable - c'est-à-dire qu'ils bombent dans l'estomac ou le duodénum -, il est possible de les ponctionner* et de les vider par les voies naturelles lors d'une endoscopie sous anesthésie générale en utilisant une aiguille. Ce geste est associé à la mise en place d'une prothèse en « queue de cochon », dont les extrémités sont courbes pour qu'elle ne se déplace pas trop facilement. La prothèse est soit laissée en place et finit par tomber spontanément, soit elle est enlevée à l'occasion d'une autre endoscopie.

Les risques de ces gestes endoscopiques (saignement, douleurs, infection du kyste) sont assez faibles et généralement faciles à traiter.

*calculs : concrétions, corps solides étrangers formés anormalement dans les tissus vivants. On connaît les calculs de la vésicule des reins...

*sphincter : muscle circulaire qui sert à fermer certaines ouvertures naturelles.

*Lithotripsie : méthode de destruction des calcifications par des ondes d'ultra sons. Opération consistant à broyer ou pulvériser des calculs pour en éliminer les fragments.

*ponctionner : prélèvement ayant pour but d'extraire, de retirer un liquide du corps.

Reproduit avec l'aimable autorisation des Laboratoires Lilly

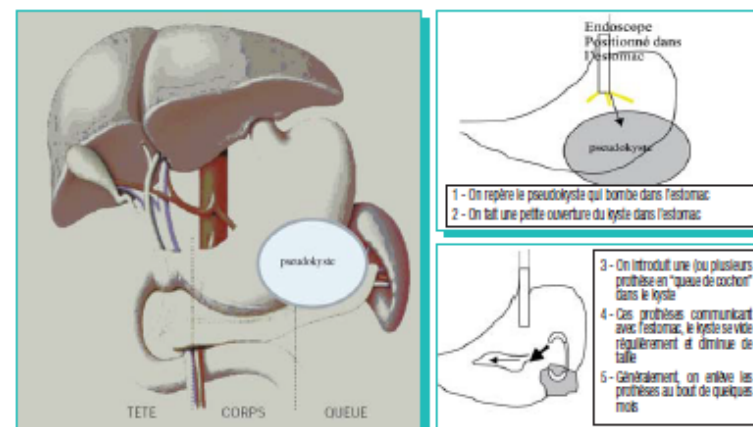


Schéma du Pr. Pascal Hammel (Président du Club Français du Pancréas) - Reproduit avec l'aimable autorisation des Laboratoires Lilly

Drainage d'un pseudo-kyste à travers l'estomac (« transgastrique »)

■ La chirurgie a-t-elle une place dans le traitement des douleurs chroniques des pancréatites ?

Oui. Dans quelques cas, médecins et malades discutent d'un geste chirurgical. Il peut s'agir :

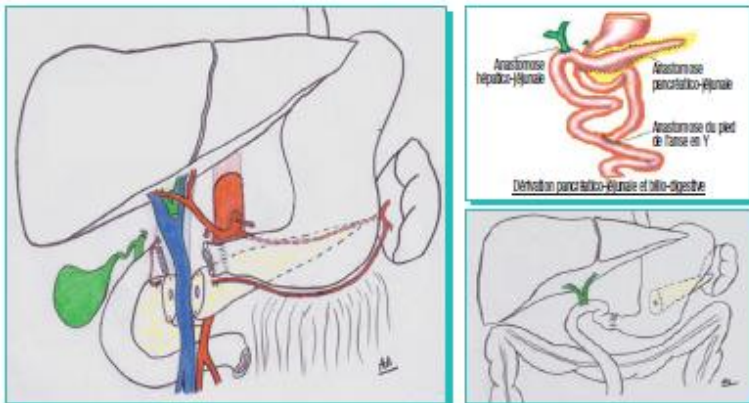
- d'une **intervention dite de drainage ou de dérivation** du canal principal du pancréas (canal de Wirsung), le but étant de diminuer la pression dans les canaux pancréatiques obstrués par des calculs ou de la fibrose. Elle consiste à ouvrir largement le canal de Wirsung dans un segment d'intestin grêle dans lequel le suc pancréatique peut s'écouler normalement. Dans certains cas, une opération permet de drainer un volumineux pseudo kyste en le vidant volontairement dans un segment du tube digestif (estomac ou intestin).
- **L'ablation* d'une partie du pancréas** est parfois indiquée, notamment en cas d'inflammation très importante et localisée du pancréas.

Ces traitements, non dénués de risques, doivent toujours être discutés de façon pluridisciplinaire*, par une équipe de gastroentérologues, radiologues et chirurgiens spécialisés. En règle général, la chirurgie n'est décidée qu'en cas d'échec des traitements médicaux bien conduits.

*ablation : Action d'enlever

*pluridisciplinaire : avec des spécialistes de plusieurs disciplines.

Schéma interventions : F. Paye (chirurgien du CFP)



2-4 Existe-t-il des douleurs rebelles au traitement ?

Avec les modalités thérapeutiques que nous venons de détailler, la grande majorité des douleurs des pancréatites peuvent être calmées avec une prescription adaptée. Mais dans les rares cas où elles sont rebelles, un conseil auprès d'une équipe de gastroentérologues et de médecins spécialistes de la douleur doit être demandé. Ils vérifieront, par exemple, qu'il n'existe pas une nouvelle anomalie pancréatique expliquant la douleur (par exemple : apparition d'une inflammation récente du pancréas) ou une cause à la douleur (ulcère duodénal...).

Par ailleurs, des entretiens avec un psychologue ou un psychiatre peuvent s'avérer utiles si la douleur retentit sur la vie de tous les jours, dans la vie personnelle, familiale ou professionnelle, et entraîne une forte anxiété, voire une dépression justifiant la prise de traitements spécifiques.

En cas de douleurs persistantes, consultez un gastro-entérologue qui vérifiera l'absence de nouvelle lésion pancréatique (ou l'existence d'une cause non pancréatique) et vous dirigera vers un centre de prise en charge de la douleur.

Hygiène de vie, diététique, alcool et tabac : que faire ?

Pr. Philippe Levy (Clichy)

Après une pancréatite aiguë, quelle alimentation ?

Pendant la poussée, l'alimentation est du ressort du corps médical qui décide quand et par quelle voie on peut être alimenté (par voie orale classique, par une sonde gastrique, ou de plus en plus rarement par voie veineuse).

A la fin de la poussée, la réalimentation doit être très progressive, débutant par un peu de bouillon dégraissé, de la compote et un yaourt.

Quand la pancréatite aiguë est guérie, la situation dépend de son origine.

- il est essentiel que toute prise d'alcool soit supprimée et il est aussi nécessaire que la consommation de tabac soit interrompue.
- il est souhaitable au début que l'alimentation soit relativement pauvre en graisses cuites, c'est-à-dire qu'il faut éviter les fritures, les plats en sauces et autres charcuteries.

Après quelques jours ou semaines sans douleur, on peut progressivement reprendre une alimentation proche de la normale.

Quel régime suivre au cours de la pancréatite chronique ?

Le régime dépend de la présence et de l'intensité des douleurs. L'origine de ces douleurs n'est pas toujours claire. Lors de la pancréatite chronique, des douleurs peuvent survenir dans deux circonstances :

- En cas de poussées aiguës (cf. page 15)
- En cas de douleurs chroniques.

Il est conseillé de minimiser autant que possible la stimulation de la sécrétion pancréatique afin de diminuer la pression dans les canaux pancréatiques.

■ Pour les graisses, il est souhaitable d'éviter les repas trop riches en graisses et notamment en graisses cuites (cf. page 15). En revanche, il ne faut pas s'interdire complètement les graisses au risque de trop maigrir et de provoquer des carences. On peut consommer par exemple des viandes grillées, un peu de vinaigrette, du beurre sur une tartine...

■ Pour les protéines (viandes, poissons...), aucune restriction particulière n'est à conseiller.

■ Pour les sucres, il en est de même, sauf si la pancréatite s'est compliquée d'un diabète. Il faut alors éviter les sucres d'absorption rapide comme les bonbons, les gâteaux et autres sucreries.

Pancréatite et alcool, quel rapport ?

Dans le cas des pancréatites chroniques héréditaires, le rôle délétère* de l'alcool n'est pas clairement démontré. Il est cependant logique de vivement recommander une abstention complète de l'alcool.

En dehors du contexte de la PCH, la consommation excessive de boissons alcoolisées est responsable chez l'adulte de :

- 40 % des pancréatites aiguës,
- 70 à 80 % des pancréatites chroniques.

■ Quelles quantités ?

La consommation de boissons alcoolisées doit avoir été importante, pendant longtemps, pour provoquer une pancréatite d'origine alcoolique.

Soit, en moyenne :

- Pour les hommes, 10 à 15 verres d'alcool par jour (vin, bière ou alcool fort), normalement servis, pendant 15 à 20 ans.

- Pour les femmes, la durée et la quantité de la consommation de boissons alcoolisées sont inférieures : une dizaine de verres par jour pendant une dizaine d'années.

■ Quels délais ?

Si la consommation a débuté :

- Entre 20 et 25 ans : la première manifestation de la pancréatite chronique alcoolique survient habituellement :
 - chez l'homme : entre 40 et 50 ans,
 - chez la femme : entre 35 et 40 ans.

■ Qui ?

- Tous les malades consommant de telles quantités d'alcool ne vont pas avoir une pancréatite. On estime que seulement 3 à 5 % des "alcooliques chroniques" vont développer cette maladie.
- La raison de cette "susceptibilité" particulière du pancréas n'est pas connue mais elle est sans doute expliquée par des différences :
 - génétiques (que l'on ne sait pas mettre en évidence aujourd'hui) ;
 - alimentaires (un régime riche en graisses et en protéines favoriserait la survenue de cette maladie).

Et le tabac ?

■ Pendant longtemps, le rôle du tabagisme sur l'évolution de la pancréatite chronique a été méconnu. A cela, il y a une raison simple : la plupart des personnes alcooliques chroniques sont aussi de grands consommateurs de tabac. Il était donc difficile de mettre en évidence ce qui revenait à l'un ou à l'autre.

■ L'effet néfaste du tabac a finalement bien été mis en évidence chez des malades qui ont cessé leur consommation d'alcool et dont certains se sont aussi arrêtés de fumer et d'autres non : les malades qui ont poursuivi leur consommation de tabac ont continué à souffrir beaucoup plus souvent que ceux qui l'avaient arrêtée.

- Il est donc fortement conseillé d'arrêter de fumer.

■ L'arrêt du tabac est souvent plus difficile que celui de l'alcool.

■ Un autre motif qui doit inciter à proposer un arrêt du tabac est le risque de cancer du pancréas. Le tabagisme est en effet un facteur de risque majeur pour ce cancer, qui s'ajoute au risque induit par la pancréatite chronique. La présence de ces deux facteurs de risque chez le même malade a un effet d'amplification. Cette recommandation est encore plus valable pour les malades atteints de pancréatite chronique héréditaire chez lesquels le risque de cancer pancréatique devient très important en cas de tabagisme associé.

Et le reste ?

La prise en charge de la douleur, associée à toutes les règles de bonne hygiène et de diététique, permet aux patients de vivre le mieux possible les effets de leur maladie.

**En dehors des crises,
Il faut vivre aussi normalement que possible
et ne s'interdire aucune activité sportive ou familiale.**

Evolution de la maladie et prise en charge : Que faut-il savoir ?

Pr. Philippe Levy (Clichy)

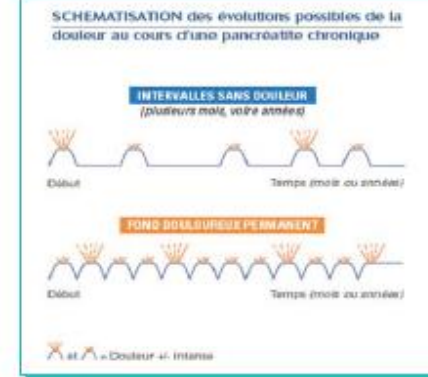
Une pancréatite chronique résulte de la répétition de pancréatites aiguës, plus ou moins sévères, qui aboutissent à une destruction progressive du pancréas et à une perte de ses fonctions (endocrine et exocrine).

Évolutions possibles ou fréquentes de la PCH :

Les douleurs

La PCH se manifeste par des douleurs chroniques qui peuvent évoluer selon plusieurs schémas qui auront un retentissement plus ou moins important sur la vie personnelle important. Les douleurs sont la manifestation la plus fréquente, touchant au début de la maladie plus de 80 % des malades. Elles ont tendance à devenir moins fréquentes et intenses avec le temps, mais il faut parfois une quinzaine d'années après le premier symptôme pour qu'elles disparaissent complètement.

Elles peuvent provoquer un amaigrissement : en effet, ces douleurs étant favorisées par la prise alimentaire, les malades restreignent souvent leurs apports alimentaires. La douleur, si elle est importante et/ou fréquente, doit être prise en charge. Il existe des médicaments capables de diminuer, voire de faire disparaître ces douleurs (cf chapitre douleur), parlez-en à votre médecin.



Pancréatite aiguë

Une véritable poussée de pancréatite aiguë survient chez un malade sur deux, le plus souvent dans les cinq premières années d'évolution de la maladie. Elle devient plus rare au-delà.

Atteinte des organes de voisinage

La pancréatite chronique se traduit par une fibrose et un durcissement de la glande pancréatique. Elle peut donc :

■ Comprimer le cholédoque, qui traverse la tête du pancréas, et gêner l'écoulement de la bile :

- cela peut n'entraîner aucun symptôme et ne se traduire que par des anomalies biologiques qu'il faut savoir chercher, une à deux fois par an ;
- rarement, si la compression de la voie biliaire est plus importante, cela se traduit par une jaunisse (ictère) voire une infection de la bile.

■ Comprimer le duodénum : par le même mécanisme, un rétrécissement du duodénum peut se constituer et provoquer une obstruction à l'évacuation de l'estomac.

Cette occlusion duodénale survient dans moins de 10 % des cas.

Diabète, mal digestion

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, le pancréas fonctionne de plus en plus mal. Cela se traduit par deux symptômes :

■ Pour la fonction endocrine, un diabète survient chez au moins 40 à 80% des malades après 15 ans d'évolution :

- le recours à l'insuline est nécessaire chez environ un tiers des malades, dans les mêmes délais ;
- le diabète peut être asymptomatique (diagnostiqué alors sur une prise de

sang : glycémie) ou se traduire par un amaigrissement, ou par une grande faim et une grande soif, des urines abondantes.

■ Pour la fonction exocrine, une mauvaise digestion des graisses, appelée insuffisance pancréatique exocrine, apparaît chez plus de 80 % des malades dans les dix premières années d'évolution. Elle se traduit par une diarrhée grasseuse avec une quantité anormale de graisses dans les selles (stéatorrhée). En raison de la perte calorique, ceci peut provoquer un amaigrissement et certaines carences, notamment en vitamines A, E, D ou K.

Les calcifications du pancréas

Les calcifications apparaissent progressivement au sein de la glande pancréatique et dans ses canaux.

■ Leur fréquence augmente progressivement avec le temps :

- au cours de la première année d'évolution, elles sont présentes chez moins de 20% des malades ;
- 20 ans plus tard, elles sont presque constantes.

■ Leur présence n'est pas un signe de gravité et, dans la majorité des cas, il est inutile de les enlever (ce qui est, de toutes les façons, très difficile).

■ Elles sont visualisées au mieux sur un scanner (où elles apparaissent comme de petits points blancs) ou par l'échoendoscopie*.

Risque de cancer pancréatique

Toutes les maladies inflammatoires chroniques augmentent le risque de cancer de l'organe considéré.

* échoendoscopie : examen tenant de : l'échographie (méthode d'exploration des organes internes utilisant des ultrasons pour produire une image) et de l'endoscopie (examen d'un organe à l'aide d'un endoscope (système optique constitué de lumière et de caméras électroniques).

Par exemple, la cirrhose est un facteur de risque important de cancer du foie. Il en est de même pour la pancréatite chronique qui est associée à un risque augmenté de cancer du pancréas.

■ En cas de pancréatite génétique :

- Le risque de cancer du pancréas est multiplié par 90.
 - Le risque absolu peut atteindre 40 % à l'âge de 70 ans.
- L'importance de ce risque est expliquée par le fait que la maladie débute dès l'enfance et non pas à partir de 40 ans. Dans cette population, si le malade a en plus une intoxication tabagique, le risque de cancer est encore augmenté. Il est donc impératif que les malades ayant une pancréatite chronique génétique évitent à tout prix de devenir fumeurs.

Ce chiffre absolu, relativement faible, ne justifie pas aujourd'hui une politique de dépistage qui ne serait pas efficace et engendrerait des coûts importants pour un avantage très hypothétique.

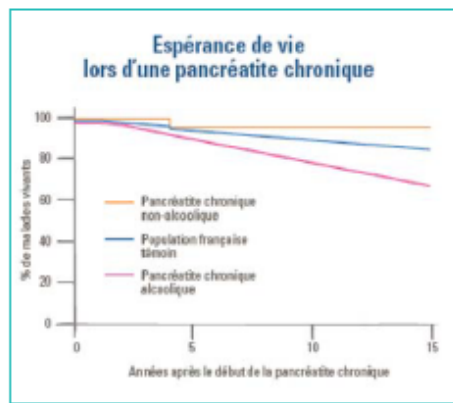
■ En cas de pancréatite d'origine alcoolique :

- Le risque de cancer est multiplié par un facteur allant de 16 à 25 selon les études.
- Le risque absolu d'avoir un cancer du pancréas, cependant, ne dépasse pas 5%.

Risque de mortalité

Chez les malades ayant une pancréatite chronique de cause non alcoolique, comme la PCH, la situation est radicalement différente de celle des malades alcooliques.

En effet, puisque cela leur est vivement déconseillé, ces malades sont en quelque sorte protégés vis-à-vis du tabac et de l'alcool. Évitant



ainsi tous leurs effets toxiques qui sont une des principales causes de mortalité.

- Si la pancréatite se révèle à un âge jeune, comme c'est le cas des pancréatites génétiques, (PCH), les malades seront fortement incités à ne pas débuter une consommation d'alcool et de tabac.
- Pour les pancréatites génétiques, l'espérance de vie est strictement identique à celle de la population générale.
- Cette notion est très importante à connaître car le diagnostic de pancréatite chronique est souvent générateur d'angoisse. Ceci doit relativement apaiser les patients.

Suivi, prise en charge

■ Comment doit être suivi un malade ayant une pancréatite chronique ?

Cette maladie est relativement rare, dans sa forme génétique(PCH). Aussi, il est souhaitable d'avoir au moins une fois par an un avis spécialisé par un gastroentérologue ou un pédiatre.

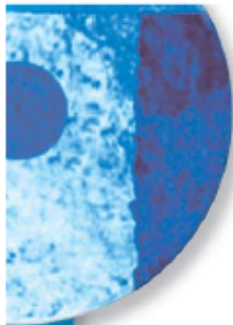
Ceci même en l'absence de tout symptôme. Dans ce dernier cas, il faut faire une ou deux fois par an une recherche de diabète et de compression de la voie biliaire par des dosages sanguins (glycémie, hémoglobine glyquée, gamma GT, phosphatases alcalines) et un examen d'imagerie qui peut être une échographie.

Il ne faut pas multiplier inutilement les scanners qui sont fondés sur les rayons X (et donc irradiants).

L'IRM n'a pas ces inconvénients. Sa relative indisponibilité doit la faire réserver à la recherche de complications.

Il est inutile, voire nuisible, de doser les marqueurs tumoraux (Ca 19-9) qui peuvent être faussement rassurants ou, au contraire, inutilement inquiétants. Ils n'ont pas de performance diagnostique satisfaisante.

En présence de symptômes nouveaux, il faut consulter sans tarder, voire aller à l'hôpital a fortiori en cas de poussée de pancréatite aiguë.



La transmission, le dépistage génétique, la maternité ? Quelques réponses

Dr Matthieu Schnee (La Roche-sur-Yon)

Transmission

La Pancréatite Chronique Héritaire est une maladie génétique rare qui prend son origine dans une altération du code génétique (mutation PRSS1 du trypsinogène cationique). Lorsqu'une personne est porteuse de la maladie, la mutation peut lui avoir été transmise indifféremment par son père, ou par sa mère. En général, la maladie s'exprime sur un mode «dominant», autant dire que chaque génération peut, être atteinte successivement.

La maladie touche indifféremment les garçons et filles, elle n'est pas liée au sexe (On parle de maladie autosomique).

- Chez 20% des patients, la maladie ne s'exprime pas.
- Chez 80% de patients, la maladie s'exprime plus ou moins fortement.

La plupart du temps, le diagnostic de PCH n'est posé qu'à l'âge adulte, à l'occasion d'une poussée douloureuse plus sévère qu'à l'habitude. Les examens feront porter a posteriori le diagnostic* de PCH (expressivité et pénétrance incomplète de la maladie).

Concernant la PCH, l'errance diagnostique en France est en moyenne de 9 ans.

Classiquement, la PCH s'exprime dans l'enfance principalement par des douleurs abdominales. Il n'est pas rare néanmoins, que l'expression survienne à l'adolescence, moment propice à une alimentation peu structurée et la découverte des boissons alcoolisées (strictement contre-indiquées), inévitablement génératrice d'une poussée aiguë révélant la pancréatite chronique sous-jacente.

*Diagnostic : reconnaissance de la maladie d'après ses symptômes.

Dépistage génétique

Le dépistage* et le diagnostic génétique sont actuellement souvent possibles grâce aux technologies récentes de génétique moléculaire développées par des laboratoires spécialisés hospitalo-universitaires.

L'équipe du Pr Claude Férec, Inserm de Brest a identifié bon nombre de ces mutations. (Souvent, car si les deux mutations, les plus fréquentes des PCH sont identifiées : R122H et N29I, la liste s'allonge d'année en année (A16V, D22G, K23R, N29T, P36R, G83E, K92N, ...)).

Si le gène responsable de cette affection, le Trypsinogène cationique situé sur le chromosome 7 (PRSS1) est connu, toutes les mutations mises en cause ne sont pas encore identifiées, restent notamment des inconnus sur son inhibiteur (SPINK1) et sur les autres gènes qui interviennent dans la survenue des pancréatites).

«Ce qui est sur aujourd'hui, c'est qu'il reste une place importante pour documenter les bases génétiques dans les familles concernées (au moins trois personnes atteintes), dans 40% de ces familles on a rien trouvé dans l'exploration de PRSS1 ou de SPINK1. Nous continuons à chercher.» Pr Claude Férec (Directeur INSERM U613 Brest).

En moyenne, dans 20% des cas, à ce jour, aucune anomalie génétique n'est détectée. Comme pour toute affection génétique, une fois la mutation identifiée, il est possible de proposer un dépistage aux apparentés. Le dépistage précoce de la maladie pancréatique, et de son origine génétique en particulier, est d'une importance capitale.

Compte tenu de la rareté de la maladie, le dépistage ne s'applique pas à la population générale. Les recommandations actuelles font proposer la recherche de la mutation PRSS1 dans les situations suivantes :

- lorsqu'il existe une histoire familiale de pancréatite au premier ou second degré.
- Dans le cas du diagnostic d'une pancréatite chronique d'origine inconnue.
- Dans le cas de deux épisodes successifs de pancréatite aiguë sans cause retrouvée.

Dans le cas d'un enfant de moins de 16 ans l'autorisation parentale est indispensable et la réalisation des tests génétiques ne doit être réalisée que dans son intérêt propre.

Lorsqu'une personne présente des symptômes digestifs évocateurs, il est avant tout impératif de confirmer le diagnostic de pancréatite chronique par les examens médicaux adéquats, et d'en rechercher l'origine ainsi que les antécédents familiaux.

Au sens strict du terme, le dépistage s'applique le plus souvent, à un adulte ou un enfant asymptomatique*, appartenant à une famille porteuse d'une histoire de pancréatite chronique précoce (déclaré dans l'enfance ou l'adolescence) au premier ou deuxième degré et non expliquée. Il permet d'abord de prendre en considération des symptômes douloureux digestifs répétés comme le signe d'une réelle maladie organique du pancréas.

Le dépistage oriente alors vers un conseil diététique spécialisé permettant de prévenir, de retarder l'apparition ou de minimiser l'intensité des poussées de pancréatite ; il permet aussi d'engager un suivi médical par une équipe spécialisée dans la prise en charge des maladies du pancréas.

Le test génétique* de dépistage se fait sur une simple prise de sang complet adressée par un service spécialisé à un laboratoire de génétique moléculaire. Le délai d'obtention du résultat est généralement de l'ordre de quelques semaines. Comme toute analyse génétique en France, ce prélèvement fait l'objet d'une explication préalable par un médecin spécialiste, de la signature par le patient d'un accord écrit de prélèvement et d'un engagement médical à donner suite en terme d'explication des résultats et de mise en œuvre d'une conduite à tenir adaptée.



Pancréatite chronique héréditaire et maternité

La transmission des mutations génétiques de la PCH dans une famille n'empêche en rien le déroulement normal de la grossesse.

Si elle est porteuse de la maladie, la maman doit poursuivre son régime et les éventuels traitements (enzymes pancréatiques) proposés par son médecin spécialiste.

*asymptomatique : qui n'a pas de symptôme

*dépistage génétique : recherche d'un gène responsable d'une maladie

Il est particulièrement important de pouvoir éviter la survenue d'une poussée aiguë de pancréatite chronique au cours de la grossesse.

Enfin, dans l'immense majorité des cas, la maladie n'a aucune influence sur les modalités de l'accouchement (voie basse ou césarienne).

Il n'y a actuellement aucune indication médicale, éthique ou technique, à réaliser un dépistage prénatal systématique de la maladie chez le fœtus.

Dans le cas où les patients expriment la maladie, les médecins n'interdisent pas, au cas par cas, la possibilité d'un dépistage anténatal sur la recommandation expresse d'un comité d'experts.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une maladie génétiquement curable* actuellement, pour ceux chez qui la PCH s'exprime, la prise en charge médicale précoce, permet le plus souvent aux enfants atteints, puis aux adultes, de réaliser une scolarité, puis une carrière professionnelle et une vie personnelle proche de la normale. Surtout lorsqu'un suivi médical précoce est mis en œuvre.

* curable : Qui peut être guéri



Adresses utiles, informations pratiques.

Liste non exhaustive, APCH



Droits du patient,

Les droits du malade sont particuliers. Afin de faciliter vos démarches dans la prise en charge juridique ou administrative de la PCH, plusieurs organismes sont à votre disposition et peuvent vous aider.

N'hésitez pas à les contacter et à les questionner :

Droit des Malades Info : Tel : 0 810 51 51 51 (N° azur = prix d'un appel local), du lundi au vendredi de 14h à 20h.

Santé Info Droits : Tel : 0 810 004 333 (N° Azur = prix d'un appel local)

La ligne du CISS Collectif Inter Associatif Sur le Santé

Lundi, mercredi, vendredi de 14h à 18h, mardi et jeudi de 14h à 20h

Consulter le guide du CISS (collectif Inter associatif Sur la Santé)

sur le site : www.lectss.org

Vous trouverez une version téléchargeable du guide CISS, qui fait le point sur les droits des usagers, l'organisation sanitaire, la configuration des établissements publics de santé etc.

Maladies Rares Info Services : Tel : 0 810 63 19 20 (N° Azur = prix d'un appel local)

du lundi au vendredi de 9h à 13h et de 14h à 18h OU Info-services@maladiesrares.org

Pour toutes les questions sur une maladie, écouter, informer, orienter...

L'Alliance des Maladies Rares : www.alliance-maladies-rares.org Tél. : 01 56 53 53 40 représente environ 1000 pathologies rares, dont la PCH. Son but : développer toutes les actions d'information, de formation, d'entraide, de revendication, de recherche sur les maladies rares

Orphanet : www.orpha.net, site créé à la demande de la DGS et de l'INSERM

devenu le site mondial N°1, sur les maladies et médicaments orphelins.

Eurordis : www.eurordis.org, l'association européenne pour les maladies rares, "alliance" d'associations de patients et de personnes actives dans le domaine des maladies rares. Son but : construire une grande communauté européenne d'associations de patients touchés par une maladie rare et d'être leur porte parole au niveau Européen.

N° Ministères : Le numéro unique Tel : 39 39 (0,12 euro TTC/minute). Répond, en moins de 3 minutes, à toutes vos questions sur les formalités administratives : la consommation, la santé, le logement, l'emploi, la justice, le travail, etc. du *lundi au vendredi de 8h à 19h et le samedi de 8h à 14h*.

Le CNSA : (Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie): www.cnsa.fr
Site pour les questions portant sur l'autonomie des personnes handicapées,

Le site du Ministère Délégué à la Santé, aux personnes âgées, aux handicapés et à la famille: Tel : 01 40 56 60 00 ou sur le site : www.handicap.gouv.fr
Site dédié au handicap et aux avancées de la loi

Légifrance : www.legifrance.gouv.fr pour lire l'intégralité de la Loi sur le Handicap

Le Ministère de la Santé et des Solidarités, Tel : 0 820 03 33 33 (0,12E/TTC la mn)
Pour toute question portant sur le handicap, pour informer et orienter.

Vous pouvez bénéficier d'un congé de soutien familial : Le décret d'application relatif à ce soutien est paru au JO du 20 avril 2007.

Plus de détails sur le site : www.service-public.fr/actualites/00532.html

Ce décret offre la possibilité de prendre un congé de soutien familial pour assister un malade (sous certaines conditions).



Concernant la scolarité

Le site du Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche : www.education.gouv.fr - Tél. : 01.55.55.10.10

Handiscol' : site des actions menées et informations aux parents :
Tel : 0 810 55 55 01 (prix d'un appel local) ou site : www.education.gouv.fr/handiscol

Un PAI (Projet d'Accueil Individualisé) : <http://scolartepartenariat.chez-alice.fr/page94.htm>
ou <http://scolartepartenariat.chez-alice.fr/page93.htm>

Cellule d'écoute : 0 810 55 55 01 (prix d'un appel local)

Le « Tiers Temps », offre aux collégiens, ou étudiants malades plus de temps pour passer un examen par exemple.

En période de régime, dans le cadre scolaire, il faut prendre rendez-vous auprès du médecin scolaire et du directeur de l'école, leur expliquer le contexte. Demander, chercher ensemble une solution (par exemple, on peut préparer le repas de l'enfant et demander à ce qu'il puisse le consommer à l'intérieur de l'établissement).

Se munir d'un certificat médical et se prévaloir :

• de la circulaire du Ministère de l'Éducation Nationale, N° 93-248 du 22 juillet 1993, *Circulaire relative à l'accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période dans les établissements publics et privés sous contrat des premier et second degrés. (Cette circulaire concerne entre autres les affections métaboliques héréditaires)*

• de la loi d'orientation du 10 juillet 1989,
« Il est essentiel que l'école remplisse au mieux sa mission d'accueil et d'éducation des élèves en difficulté et, en particulier, des enfants et adolescents atteints de troubles de santé ».

Concernant l'emploi

Le site du Ministère de l'Emploi et de la Cohésion Sociale :
www.cohesion-sociale.gouv.fr

N° Info Emploi : 0821 347 347 (0,12€/TTC la mn)

Accès à un crédit

■ Pour faciliter l'accès à un crédit,

La convention AERAS (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé) est à votre disposition et applicable depuis janvier 2007, elle succède à la Convention Belorgey de septembre 2001.

Ses principales avancées par rapport à la précédente convention datant de 2001 sont :

- davantage de transparence,
- la prise en compte de la couverture du risque invalidité,
- et la création d'un mécanisme de solidarité en faveur des emprunteurs, sous condition de ressources

La convention : http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/aeras/convention_aeras.pdf

Cette convention est jointe à chaque dossier de crédit, si ce n'est pas le cas, vous pouvez la réclamer

■ Dans le cadre de la P.C.H., vous pouvez étayer, appuyer votre dossier avec ce texte :

Texte relatif à l'espérance de vie des patients concernés par une P.C.H.:

Risque de mortalité des patients ayant une Pancréatite Chronique Héritaire comparé à la population générale française. *Gastroenterol Clin Biol 2008 (in press) V. Rebours ; M.C. Boutron ; V. Jooste ; A.M. Bouvier ; Apch ; P. Hammel ; P. Ruszniewski ; P. Lemy.*

Rationnel : La pancréatite chronique héréditaire (PCH) est une maladie génétique due à la mutation du trypsinogène cationique. Le risque de cancer du pancréas est très élevé chez ces patients.

Buts : Comparer la survie des patients atteints de PCH à la population générale : survie globale et survie en fonction de différents facteurs de risque.

Patients et Méthodes : La population des malades était issue d'une cohorte nationale de PCH (1). Les critères diagnostiques de PCH étaient la présence d'une mutation de PRSS1 ou la présence d'une pancréatite chronique chez au moins deux apparentés au premier degré ou trois apparentés au second degré sans autre cause. Les patients de moins de 20 ans étaient exclus. La mortalité en excès par rapport à la population générale française était calculée sur deux périodes : entre 20 et 50 ans et entre 50 et 70 ans. Le modèle d'Estève était utilisé pour le calcul du risque alpha (2). Ce sur-risque de mortalité était également calculé selon le sexe, le tabagisme, la présence d'un diabète et la présence de la mutation R122H de PRSS1.

Résultats : La cohorte comprenait 200 patients dont 181 vivants (hommes : 53%, tabagisme : 34%). Les mutations de PRSS1 étaient présentes ou absentes chez respectivement 68% et 32%. 140 patients avaient plus de 20 ans. Le nombre de décès était de 19 (dont 10 imputables à la PCH) survenant à l'âge médian de 60 ans.

La survie médiane globale de la cohorte était de 74 ans (IC 71-79). Il n'y avait pas de différence de survie dans la cohorte selon le sexe, le tabagisme chez les plus de 18 ans et la présence d'un diabète. Le sur-risque de mortalité des patients atteints de PCH par rapport à la population générale était de 0.02% entre 20 et 50 ans et de 0.61% entre 50 et 70 ans (NS). Chez les hommes, ce risque était de 0.004% (NS) et 1% (NS) pour les mêmes périodes et de 0.09% pour les femmes de 20 à 50 ans (NS). La présence de la mutation R122H, ainsi que d'un diabète et d'un tabagisme n'était pas un facteur de risque supplémentaire de mortalité par rapport à la population générale pour les deux périodes.

Conclusion : Les patients atteints de PCH n'ont pas un sur-risque de mortalité significatif par rapport à la population générale française quelque soit le sexe, la présence d'un diabète ou d'un tabagisme. Ces résultats sont essentiels pour rassurer les patients mais aussi pour faire face aux difficultés administratives des assurances privées.

Attention à toute fausse déclaration :
Lors d'une demande de prêt, si le patient diagnostiqué ne déclare pas sciemment, avoir connaissance de sa maladie :

- en cas de décès, les héritiers seront en charge de rembourser la somme restant due,
- en cas d'invalidité, l'assurance peut se retourner contre le bénéficiaire, pour fausse déclaration, (si elle s'aperçoit que le demandeur avait connaissance de sa pathologie.)

Informations sur la transmission, le diagnostic :

■ Point sur les spécificités de la PCH, transmission :

La PCH est une maladie héréditaire, dont la transmission est due à une mutation affectant un gène du malade. Son éventuelle transmission se fait donc de

parent à enfant.

Le patrimoine génétique d'un individu étant constitué par paires, la possibilité qu'un « porteur » de cette altération transmette –ou ne transmette pas- l'affection à son enfant est de 50%. (un « risque » sur deux).

Parmi les « porteurs » la PCH est une maladie diversement exprimée : On sait que sur 100 « porteurs » ayant un gène affecté, seuls 80 développeront au moins un signe de la maladie au cours de leur vie (la pénétrance de la maladie est de 80%).

Certains malades présentent simplement une ou deux crises au cours de leur vie tandis que d'autres sont confrontés à une maladie grave avec un tableau de pancréatite chronique douloureuse nécessitant parfois un traitement chirurgical (*l'expressivité de la maladie est très variable*).

L'étude génétique actuellement en cours à l'INSERM de Brest a pour objectif de mieux comprendre cette variabilité d'expression et devrait pouvoir proposer, à terme, des tests fiables pour tous. Grâce à la recherche, un des types d'altération est déjà bien connu; d'autres types d'altération nécessitent encore la poursuite de recherches. Une détection fiable à 100% n'est donc pas possible à ce jour, pour tous les cas.

Informations sur le dépistage :

L'accès au dépistage est un droit, pas une obligation.

Chacun doit pouvoir être libre d'exercer ou non, ce droit en toute conscience.

- Ce droit peut, quand le diagnostic est posé, permettre de prendre des mesures préventives (abstention d'alcool et de tabac) qui limiteront les complications (telles que l'évolution possible vers le cancer du pancréas).
- Attention : un diagnostic posé ne peut plus être ignoré par le patient, notamment lors d'un questionnaire médical. (Sous peine de fausse déclaration).
- Le diagnostic donne la possibilité, en connaissance de cause, de bénéficier de conseil génétique, et d'opérer ou non le choix d'avoir des enfants qui pourraient eux aussi être porteurs de la maladie.

Vous pouvez avoir accès à un dépistage génétique :

■ Pour un adulte :

- Si vous présentez des symptômes de maladie pouvant être une PCH
- Ou
- Si bien que ne présentant pas de signes (maladie «non exprimée»), vous avez des suspicions de PCH (existence de PCH dans votre famille par exemple)

Dans ces deux cas, votre médecin vous orientera.

■ Pour un enfant mineur :

- S'il présente des symptômes de la PCH. Votre médecin vous orientera.
- S'il ne présente pas de symptômes de la PCH, vous ne pouvez pas demander ce diagnostic génétique.

En effet, le diagnostic génétique est interdit chez les mineurs en dehors de symptômes déclarés.

■ Pour un enfant à naître : Au cours d'une grossesse, vous pouvez avoir accès à un diagnostic anténatal :

- soit dans le cadre de diagnostic préimplantatoire avec fécondation in vitro,
- soit par diagnostic lors d'une amniocentèse par exemple.

La prise de décision d'avortement thérapeutique, en cas de présence d'un gène défectueux, peut alors éventuellement se poser.

Communiquer ?

Vous souhaitez communiquer avec d'autres personnes concernées par la PCH :
Contactez nous : 01 46 42 61 07 ou pancreasgene@aol.com

Nous sommes une association de patients, concernés par la pancréatite chronique héréditaire, qui a pour buts :

- d'apporter une aide technique et morale aux familles confrontées à la pancréatite chronique héréditaire,
- de contribuer à l'effort de recherche, et à l'amélioration des pratiques de soins.

Bibliographie

Livre destiné au grand public :

Maladies du pancréas, du Pr. Philippe LEVY, chez "Medi-Text Editions"

Cette plaquette a été réalisée par :



En étroite collaboration avec :

Messieurs les Professeurs :

*Marc Barthet (Hôpital Nord Marseille 13), Claude Ferec (Inserm, CHU Brest 29),
Pascal Hammel (Président du Club Français du Pancréas- Hôpital Beaujon Clichy 92),
Philippe Levy (Hôpital Beaujon Clichy 92), François Paye (Hôpital Saint-Antoine 75),
Philippe Ruszniewski, (Hôpital Beaujon Clichy 92),*

*et les Docteurs Vinciane Rebours (Hôpital Beaujon Clichy 92),
et Matthieu Schnee (CHD La Roche sur Yon 85).*

Nous les en remercions.

Plaquette offerte par les laboratoires Mayoly Spindler



A.P.C.H. Association des Pancréatites Chroniques Hérititaires.
Association loi 1901 à but non lucratif. J.O. 31 janvier 2004.

SIRET N°453 712 663 00013. Code APE 913 E
25 allée des Citeaux - 92130 Issy les Moulineaux Tél. : 01 46 42 61 07
E-mail : pancreasgene@aol.com - www.association-apch.org

10. REFERENCES

- 1) Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952;21:54–63
- 2) Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(3):252-61
- 3) Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009;58(1):97–103
- 4) Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14(2):141-5
- 5) Pandya A, Blanton SH, Landa B, et al. Linkage studies in a large kindred with hereditary pancreatitis confirms mapping of the gene to a 16-cM region on 7q. *Genomics* 1996;38:227–30
- 6) Le Bodic L, Bignon JD, Raguene O et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1996;5:549-54
- 7) Shelton CA, Umapathy C, Stello K et al. Hereditary pancreatitis in the United States: survival and rates of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2018 ;113(9):1376
- 8) Sahin-Toth M, Toth M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;278:286-9
- 9) Conférence de consensus Pancréatite aiguë. Texte long et court. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1-16
- 10) Axon AT, Classen M, Cotton PB et al. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 1984;25:1107-12.
- 11) Applebaum SE, Kant JA, Whitcomb DC et al. Genetic testing. Counseling, laboratory, and regulatory issues and the EUROPAC protocol for ethical research in multicenter studies of inherited pancreatic diseases. *Med Clin North Am* 2000;84:575-88
- 12) Ellis I, Lerch MM and Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001;1; 405-15.
- 13) Fosmark C. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013 ;144 : 1282-91
- 14) Agence Nationale de securite du Medicament et des produits de sante (ANSM). Bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Mise au point. (20/09/2004)
- 15) Uomo G, Talamini G, Rabitti PG. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients. *Dig Liver Dis.* 2001;33:58–62
- 16) Cai GH, Huang J, Zhao Y, et al. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2013 ; 16 : 521-32
- 17) Olesen SS, Juel J, Graversen C, et al. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013 ; 19 : 7292-301
- 18) Shalimar Midha S, Hasan A, Dhingra R, et al. Long-term pain relief with optimized medical treatment including antioxidants and step-up interventional therapy in patients with chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:270–7
- 19) Ahmed Ali U, Nieuwenhuijs VB, van Eijck CH, et al. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: a nomogram to predict pain relief. *Arch Surg* 2012 ; 147 : 925-32
- 20) Sutton JM, Schmulewitz N, Sussman JJ, et al. Total pancreatectomy and islet cell autotransplantation as a means of treating patients with genetically linked pancreatitis. *Surgery.* 2010;148:676–85
- 21) Bellin MD, Prokhoda P, Hodges JS, et al. Age and disease duration impact outcomes of total pancreatectomy and islet autotransplant for PRSS1 hereditary pancreatitis. *Pancreas.* 2018;47:466–70
- 22) Kesseli SJ, Smith KA, Gardner TB. Total pancreatectomy with islet autologous transplantation: the cure for chronic pancreatitis? *Clin Transl Gastroenterol.* 2015 Jan 29;6(1):e73
- 23) Burton F, Alkaade S, Collins D, et al. Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:149–59
- 24) Teich N, Ockenga J, Keim V and Mossner J. Genetic risk factors in chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2002;37:1-9
- 25) Amann ST, Yadav D, Barmada MM, et al. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis: a case-control study from the North American Pancreatitis Study 2 cohort. *Pancreas.* 2013 Mar;42(2):293-300
- 26) Goulden MR. The pain of chronic pancreatitis: a persistent clinical challenge. *British Journal of Pain* 2013 ; 7 : 8-22
- 27) Celeste A, Shelton. Impact of hereditary pancreatitis on patients and their families. *J Genet Couns.* 2020;00:1–12
- 28) Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2012 Jan;44(1):8–15

- 29) Löhner JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–99
- 30) O'Brien SJ, Omer E. Chronic Pancreatitis and Nutrition Therapy. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2019 Oct;34 Suppl 1:S13–26
- 31) Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, et al. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol.* 2017 Feb 14;23(6):935–48